

Aus der Inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses München
Chefarzt Prof. Dr. Walter Constantin Meyer

**Die Bedingungen des Auftretens vermehrter
Gammaglobuline unter den Serumeiweißen,
geprüft nach klinischen Gesichtspunkten in
184 Fällen, ausgewählt aus einem Material
von 4347 Elektrophoresen.**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MAGDALENA SCHAUER

aus

MÜNCHEN

M Ü N C H E N 1959

Aus der Inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses München
Chefarzt Prof. Dr. Walter Constantin Meyer

Die Bedingungen des Auftretens vermehrter
Gammaglobuline unter den Serumeiweißen,
geprüft nach klinischen Gesichtspunkten in
184 Fällen, ausgewählt aus einem Material
von 4347 Elektrophoresen.

Inaugural - Dissertation

zur

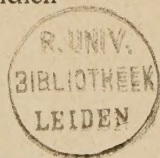
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MAGDALENA SCHAUER

aus

MÜNCHEN



MÜNCHEN 1959

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. C. Meyer

Korreferent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 20. März 1959

Meinen lieben Eltern
gewidmet

An dieser Stelle sage ich dem Chefarzt der Inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses Herrn Professor Dr. Walter Constantin Meyer meinen herzlichen Dank für die Anregung zu diesem Thema und seine wertvollen Hinweise und Ergänzungen bei Durchsicht des Manuskriptes. Ergebenst danke ich auch Herrn Professor Dr. Walter Seitz, Direktor der Universitäts-Poliklinik, für die gütige Annahme und Durchsicht der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

	Seite
I. Teil (Literaturübersicht)	
Die Serumeiweißkörper	
a) Entstehung	9
b) Bildungsstätten	10
c) Funktionen	11
d) Aufbau	12
e) Elektrophorese	13
f) Spezielles über die Globuline	14
g) Antikörper und Serumglobuline	15
h) Konstellationstypen der vorkommenden Eiweißverschiebungen	17
i) Ursachen der Gammaglobulinvermehrung	19
k) Paraproteine	20
II. Teil (Auswertung von 4347 Elektrophoresen auf Fälle mit Gammaglobulinen über 30 ‰)	
Methode mit Angaben der Normalwerte	26
Einteilung der 184 Fälle mit Hypergammaglobulinämie	27
I. Homogene Gammaglobulinvermehrung	
a) Plasmocytom	27
b) Makroglobulinämie	27
II. Heterogene Gammaglobulinvermehrung	
1) Leberkrankheiten	
a) Lebercirrhose einschließlich Bantischer Symptomenkomplex	28
b) Präcirrhose	30
c) Die akute, subakut-chronische Hepatopathie	31
α Hepatitis	33
β Hepatosen	33
γ Hepatopathie mit Diabetes mellitus	34
λ Hepatopathie und entzündliche Begleiterkrankungen	35
d) Gallenwegsentzündungen	35
2) Herzerkrankungen	
I. a) Kompensierte Herzleiden mit entzündlichen Begleiterkrankungen	37
II. b) Dekompensierte Herzranke mit gleichzeitigen entzündlichen Vorgängen	38
c) Dekompensierte Herzranke ohne entzündliche Begleiterkrankungen	38

3) Akute, subakute und chronische Entzündungsprozesse	
I. Akute Erkrankungen	
a) Pneumonie	41
b) Cystopyelitis, Pyelonephritis und infizierte Hydronephrose	41
c) Colitis ulcerosa	42
II. Subakut-chronische Erkrankungen	
a) Tuberkulose	42
b) Morbus Boeck	43
c) Aktinomykose	43
d) Mesaortitis luica	44
4) Rheumatische Erkrankungen und andere Kollagenosen	
a) Polyarthrit	45
b) Felty-Syndrom	45
c) Skleroderma generalisata	46
d) Libman Sacks-Syndrom	46
e) Periarteriitis nodosa	46
5) Verschiedene andere Erkrankungen mit einem Gammaglobulinwert über 30%	
a) Spruesyndrom	48
b) Whipplesche Erkrankung	48
c) Nephropathie	49
d) Multiple Sklerose	49
6) Erkrankungen des haematopoetischen Systems einschließlich der echten Retikulosen	
a) Perniciöse Anämie	50
b) Aplastische Anämie	51
c) Erworbene hämolytische Anämie	52
d) Morbus Hodgkin	54
e) Chronisch myeloische Leucose	55
f) Polycythämie und Milztumor	55
g) Retikulosen	56
Autochthone Retikulosen	58
Osteomyelosklerose	59
7) Reaktive Retikulosen mit bekannter Noxe als auslösendes Moment	60
8) Carzinomerkrankungen	62
Schlußbetrachtung	64
Zusammenfassung	70
Tabellen	71
Literaturangaben	87

Die vorliegende Untersuchung hat zur Aufgabe an Hand eines großen Krankengutes, bei dem Serumeiweißuntersuchungen, besonders durch elektrophoretische Aufspaltung der Serumeiweiße vorgenommen wurden, jene klinischen Bedingungen zu erfassen, unter denen eine deutliche Zunahme der Gammaglobuline auftritt. Es wurden 4347 Elektrophoresen zu diesem Zweck ausgewertet. Berücksichtigt in dieser Studie wurden jene Fälle, die in ihren Serumeiweißen einen Anteil an Gammaglobulin über 30 % hatten. Im folgenden Teil, der den Untersuchungsergebnissen vorangeht, wird eine Literaturübersicht der Serumeiweiße, speziell der Globuline und im Einzelnen noch der Gammaglobuline vorgelegt.

I. Teil

Übersicht über die Serumeiweißkörper.

(Zusammenstellung auf Grund von Literaturangaben)

Serumeiweißkörper

Das Bestreben, die Natur der Eiweißkörper des Blutes zu ergründen, reicht weit zurück und die Ergebnisse sind auch gegenwärtig keineswegs abgeschlossen. Obwohl der Forschung heute wesentlich bessere Hilfsmittel, wie die Elektrophorese, die Äthanolfraktion und die Ultrazentrifuge zur Verfügung stehen, weisen unsere Kenntnisse über diese Proteine große Lücken auf.

Sicher ist heute, daß sich die Bluteiweißkörper hauptsächlich aus 3 Komponenten zusammensetzen, nämlich 1. den Albuminen, 2. den Globulinen und 3. dem Fibrinogen, wovon letzteres nur im Plasma auffindbar ist. Der durchschnittliche Gesamteiweißgehalt im Blut wird mit etwa 6,5—7,5 % angegeben. Davon entfallen auf die Albumine etwa 4—5 %, auf die Globuline 1,8—2,6 % und auf das Fibrinogen 0,2—0,4 %. Höhere Gesamteiweißwerte erscheinen bei bestimmten Krankheiten wie z. B. beim Myelom (bis 12 % und mehr) und sollen auch nach zu langer venöser Stauung bei der Blutabnahme beobachtet werden.

a) Wie wenig man über die **Entstehung** dieser Eiweißkörper weiß, offenbart sich in folgenden Ausführungen:

Man kann heute sicher sagen, daß die Bildung dieser Eiweißkörper nicht auf ein Organ beschränkt ist. Vielfach glaubt man an eine zentrale Regulation auf neurohormoneller Basis (Hypophyse-Nebennierenrinde), welche sowohl auf das

Mengenverhältnis zwischen Albuminen und Globulinen einen Einfluß ausübt, als auch die Größe der Globulinunterfraktionen bestimmt. Die Untersuchungen von Gr an z e r bestätigen diese Annahme, da sich unter der Verabreichung von Hypophysin beim Menschen die Globulinfraktion verändert und zwar im Sinne einer Verminderung (Gesetz des einseitig inversen Regulierungsmechanismus). V i l l a r - C a s o und Mitarb. fanden im Tierversuch unter Thyroxineinwirkung dieselben Veränderungen.

b) Über die **Bildungsstätten** gehen die Ansichten diametral auseinander. Eine zentrale Stellung bei der Bildung der Albumine und des Fibrinogens dürfte zweifellos die L e b e r einnehmen. Sehr umstritten dagegen sind die Meinungen über die Entstehung der Globulinfraktionen. Nach Untersuchungen von R o b e r t s und W h i t e werden Alphaglobuline, sowie gewisse Globulinvorstufen ebenfalls in der Leber gebildet.

H e r z f e l d und K l i n g e r glaubten an die Entstehung der Globuline aus zerfallenden Körperzellen, wie Leukocyten, Thrombocyten und Bindegewebe. Während D o u g h e r t y und Mitarb. aufgrund ihrer Beobachtung zu dem Schluß kommen, daß die Globuline ihren Ausgang von den Lymphocyten nehmen, verweisen M o r a w i t z und viele Hämatologen auf das Knochenmark als Bildungsstätte der Globuline.

H e i n l e i n hält eine intra- oder extrahepatische retikuloendotheliale Entstehung für möglich. Isotopenversuche von W u h r m a n n weisen auf die Bildung der Globuline in der Darmschleimhaut hin.

Sehr viele Anhänger besitzt die Theorie, die Plasmazellen seien als Entstehungsort der Globuline anzusehen, wobei sie von der Erkenntnis ausgehen, daß beim Plasmocytom nicht nur sehr häufig die Plasmazellen, sondern auch das Gesamteiweiß bzw. die Globuline vermehrt sind. Allerdings handelt es sich bei diesen Krankheitsbildern mehr um abnorme Eiweißprodukte, sogenannte Paraproteine, die eben durch die entarteten Plasmazellen als Fehlbildung produziert werden dürften. Verfechter dieser Theorie sind unter anderen A p i t z, B r a s s, F l e i s c h h a c k e r, W e g e l i n.

Desgleichen zeigt sich bei verschiedenen, mit Hyperproteinämie bzw. auffälliger Globulinvermehrung einhergehenden Krankheiten, wie z. B. beim Lymphogranuloma inquinales, bei der Serumkrankheit, bei gewissen Formen von Sepsis lenta, und aktiver Immunisierung beim Tier (zit. bei W u h r m a n n, 1952) auch eine Zunahme der Plasmazellen im Knochenmark. Die Bildung der Bluteiweißkörper unterliegt dabei wahrscheinlich nicht nur den Plasmazellen des Knochenmarks, sondern denen des Gesamtorganismus, insbesondere denen des Magendarmtraktes (W e g e l i n). W i e s e und L o h s e fanden keinen Zusammenhang zwischen den Plasmazellen und der Menge von Gesamteiweiß und Albumin; stets aber ging eine Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark mit einer Vermehrung der Gammaglobuline im Serum parallel. Diese Befunde sprechen dafür, daß die Plasmazellen als Bildungsstätte der Gammaglobuline anzusehen sind. Es ist verständlich, daß auch gegen diese Theorie Einwände geltend gemacht werden. So zeigen z. B. bestimmte Plasmocytome nur gering-

füge Eiweißvermehrungen, während Krankheiten, wie z. B. Morbus-Waldenström trotz ausgeprägter Dysproteinämie jegliche Plasmazellenvermehrung im Knochenmark vermissen lassen.

Als Gegenargument wird die Zahl der Plasmazellen des Gesamtorganismus als viel zu klein angeführt, um die gesamte Globulinproduktion zu bewerkstelligen. Leitner konnte beim Morbus Boeck und Riva, sowie Vannotti an Hand des Sjögren-Syndroms den Beweis erbringen, daß die Plasmazellen nicht allein zur Globulinbildung befähigt sind.

Rohr hält aufgrund seiner Beobachtungen das gesamte RES zur Bluteiweißbildung befähigt.

Field glaubt aus seinen Beobachtungen annehmen zu müssen, daß ein Teil der Gammaglobuline im ZNS gebildet würde.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen wiederum, wie unklar und unterschiedlich noch die Meinungen über die Bildung der Bluteiweißkörper sind. Sie haben jedoch gemeinsam die Erkenntnis, daß die Plasmazellen in enger Beziehung zur Eiweißbildung stehen.

c) Funktionen

Wesentlich mehr, als man bisher über Entstehung und Bildungsort der Plasmaproteine mit Sicherheit feststellen konnte, ist über ihre Funktionen bekannt.

Die Albumine sind für die Aufrechterhaltung eines konstanten kolloidosmotischen Druckes im Gefäß- und Kapillarsystem, sowie des Blutvolumens und der Pufferung von größter Wichtigkeit. Weiterhin übernehmen sie den Transport von Hormonen, Fermenten, Farbstoffen, Arzneimitteln und spielen eine wichtige Rolle im Gerinnungsmechanismus.

Nach Bennhold (zitiert bei Antweiler) besitzen die Albumine für jede Substanz eine bestimmte Bindungskapazität. Wird diese überschritten, so kommt es zur Bindung an einzelne Globulinfractionen, oder die Substanz kommt frei im Plasma vor.

Andere Autoren sprechen den Globulinen selbst geringe Transportfunktionen zu (siehe Uhr nach Cohn!) und halten sie verantwortlich für die Verteilung der Lipide und Lipochrome, sowie von Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatiden und Neutralfetten. Blix und Mitarb. kommen zu der Feststellung, daß die Alpha- und Betaglobuline große Mengen von Lipoiden und Kohlehydraten enthalten.

Wuhrmann und Jassinsky erkannten, daß Eisen an die Beta 1-Fraktion gebunden wird.

Nach Edsall sind außerdem an die Alpha- und Betaglobuline Gallenfarbstoffe, fettlösliche Vitamine und Hormone, wie z. B. in der Beta 1-Fraktion Oestrogene gebunden, sowie beide Globuline an den Immunisierungsvorgängen als auch bei der Blutgerinnung beteiligt, wobei die Bindung an Lipide eine große Rolle spielt (Lipoproteine). Die größte Bedeutung bei der Bindung der Abwehrstoffe kommt den Gammaglobulinen zu.

Heilmeyer und andere bezeichnen die Globuline als Träger der Antitoxine, mit der Begründung, daß mit der Vermehrung der Abwehrstoffe im Blut stets eine Zunahme der Globuline verbunden ist.

d) Aufbau der Proteine

Der chemische Aufbau von Albuminen und Globulinen zeigt charakteristische Unterschiede in Hinsicht auf den Aminosäuregehalt. Während die Albumine mehr Cystin und Lysin, aber praktisch kein Tryptophan enthalten, findet sich bei den Globulinen ein höherer Anteil an Tryptophan und Prolin. Isoleucin und Glycin sind in den Globulinen in wesentlich höherer Konzentration als in den Albuminen vorhanden. Das in den Globulinen vorkommende Glycokoll ist in den Albuminen nicht nachweisbar.

Putnam fand bei den normalen Gammaglobulinen als endständige Aminosäuren Asparagin und Glutaminsäure, während bei abnorm auftretenden Eiweißkörpern (Paraproteinen) andere endständige Aminosäuren, wie Leucin, vorhanden sind.

Physikalisch unterscheiden sich die Albumine und Globuline auf verschiedene Weise. Das Molekulargewicht der Albumine liegt etwa bei 70 000, das der Globuline, die sich aus verschiedenen Molekülen zusammensetzen, über 100 000 (Paraproteine 1 000 000).

Die Gammaglobuline besitzen ein Molekulargewicht von etwa 156 000 und einen Durchmesser von 44 Angström, bei einer Länge von 235 Angström. Gestaltlich unterscheiden sie sich durch die ellipsoide Form der Albumine und langgestreckte Form der Globuline (Edsall).

Weiterhin zeigt sich eine unterschiedliche Löslichkeit in Wasser bzw. in Salzlösungen. Während die Albumine in destilliertem Wasser in Lösung gehen, trifft dies für die Globuline nicht zu. Diese lösen sich in neutralen Salzen und Alkalien.

Schon immer erschien dem Kliniker das Verhältnis zwischen Albuminen und Globulinen als wichtig (sogenannter Eiweißquotient), der sich bei Blutverlusten erhöht, bei Infektion und Nierenerkrankungen aber vermindert.

Bei den Abwehrreaktionen zeigen die Globuline eine entsprechende Vermehrung, während die Albumine meist eine fallende Tendenz aufweisen.

Es handelt sich hier um das **Gesetz des einseitig inversen Regulierungsmechanismus**. An Interesse gewann auch die Eiweißfraktionierung nach Howe, die eine Aufspaltung in Euglobuline und Pseudoglobuline 1 und 2, Albumine 1 und 2 gestattete.

In der letzten Zeit ist die Bestimmung des Albumin-Globulinquotienten und die Methode nach Howe als zu ungenau bzw. zu umständlich stark in den Hintergrund getreten und durch feinere Methoden ersetzt worden. Deshalb wurden zum Nachweis der krankheitsbedingten Änderung der Serumproteine die Trübungs- und Flockungsreaktionen in den Kliniken eingeführt. Einen großen Fortschritt brachte sowohl für die Forschung als auch für die routinemäßige klinische Untersuchung der Eiweißfraktionen die Einführung der **Elektrophorese**.

e) Elektrophorese

In den letzten Jahren sind sehr viele Arbeiten über die Serumproteine erschienen, nachdem es durch die Einführung der Elektrophorese, Äthanolfraktion und Ultrazentrifuge möglich geworden ist, die nähere qualitative und quantitative Zusammensetzung der Bluteiweißkörper zu studieren.

Daneben werden BSR, Gesamteiweiß und Eiweißreaktionen wie Weltmann'sches Koagulations Band, Nephelogramm und Trübungs- und Flockungsreaktionen herangezogen. Die Elektrophorese wurde erstmals von Tiselius 1930 durchgeführt. Maßgebend bei der Elektrophorese ist nicht etwa die Aussalzbarekeit bzw. die Löslichkeit eines Proteins, sondern die verschiedene Wandlungsgeschwindigkeit der Bluteiweißkörper in einem elektrischen Feld bei einem bestimmten Ph-Wert.

Die einzelnen Fraktionen unterscheiden sich aber nicht nur durch ihre verschiedene Wandlungsgeschwindigkeit, sondern auch in dem Molekulargewicht, der Größe, Konfiguration und Struktur ihrer Moleküle. Die rascheste Wandlung zeigt sich bei den Albuminen, denen die Alpha-Beta und Gammaglobuline folgen und die sich deutlich untereinander abgrenzen.

Das Fibrinogen dagegen erscheint nur bei der Elektrophorese des Plasmas als ϕ -Zacke zwischen Beta und Gamma. Durch Änderung der Ph-Konzentration oder durch Änderung der Verweildauer im elektrischen Feld ist es möglich, Unterfraktionen der Globuline, wie Alpha 1, Alpha 2, Beta 1, Beta 2 abzutrennen. Somit gibt es bei der Elektrophorese eine methodisch bedingte Schwankungsbreite und keine vergleichbaren Absolutwerte.

Die Elektrophorese ist für die Proteinchemie von großer Bedeutung, da bei den verschiedenen Erkrankungen, besonders der Leber, Milz, Knochen und des Lymphdrüsen systems charakteristische Veränderungen in Erscheinung treten. Die Elektrophorese baut sich im Prinzip auf der U-Rohr Anordnung von Nernst auf und verwendet das Töplersche Schlierenprinzip. Da diese Apparaturen sehr kostspielig sind, wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese Erfindung durch einfachere Mittel zu ersetzen. Eine wesentliche Vereinfachung ergab sich durch die elektrophoretische Wanderung auf einem Filtrierpapier. Man läßt auf einem mit Pufferlösung getränkten Filtrierpapierstreifen das Serum auftragen und im elektrischen Strom wandern. Durch Anfärben mit Amidoschwarz 10 B erhält man sichtbare Streifen, die photometrisch ausgewertet werden können.

Somit ist es möglich geworden, diese neue Untersuchungsart den Kliniken zugänglich zu machen. Die Methode der Papierelektrophorese sowie alle SL-Reaktionen sind jedoch keineswegs als spezifisch zu betrachten, sondern zeigen nur unspezifische Verschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen, die ihrerseits wieder im Vergleich untereinander und zum klinischen Bild Rückschlüsse erlauben. So kann es in einem pathologischen Fall dazu kommen, daß eine Unterfraktion auf Kosten der anderen stark vermehrt vorgefunden wird. Es ist dabei zu beachten, daß nur erhebliche Veränderungen klinisch zu bewerten sind und daß mit einer quantitativen Verschiebung auch eine gleichzeitige

qualitative Veränderung vorkommt (Tiselius). Nach Nordmann soll bei der Blutabnahme möglichst kurz gestaut werden, da sonst die Albumine und das Gesamteiweiß höhere Werte ergeben. Vorausgehende Mahlzeiten spielen nach Bupp und Pedrazzi bei der Elektrophorese keine Rolle.

f) Die Globuline

Die Globuline spielen bei entzündlichen Erkrankungen eine bedeutende Rolle. So zeigt die Globulinfraktion bei akuten und chronischen Reaktionen im menschlichen Körper charakteristische Veränderungen. Fast immer gehen diese mit einer Vermehrung, einer sogenannten Hyperglobulinämie einher. Zugleich findet man bei Vermehrung der Globulinfraktion immer eine mehr oder weniger starke Verarmung des Albuminanteils. Lediglich beim Nephrotischen Syndrom kann eine Verminderung der Globulinfraktion möglich sein, wobei zugleich eine Hypalbuminämie zu beobachten ist. Knoll konnte in der ersten Hälfte der Embryonalzeit ein Überwiegen der Globuline feststellen, vorwiegend der Alpha- und Betaglobuline. Wie der Verfasser weiterhin beobachtete, steigen in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit die Albumine und die Globuline rasch an. Im Gegensatz dazu sinken beim Neugeborenen in den ersten zwei Lebensmonaten die Gammaglobuline ab, während die übrigen Eiweißkomponenten ansteigen. Longsworth wies im Nabelschnurblut eine ungewöhnlich hohe Gammaglobulinkonzentration nach.

Die Globulinfraktion ist im Gegensatz zur Albuminfraktion heterogen. Nach Hewitt zerfallen die Globuline in drei Hauptgruppen: 1. die Pseudoglobuline, 2. die Euglobuline I und II. Sie zeichnen sich durch verschiedene Löslichkeit aus. Die Euglobuline lösen sich nicht in Wasser, während die Pseudoglobuline in Wasser löslich sind.

Das Pseudoglobulin zerfällt wieder in das Pseudoglobulin A, das Hauptpseudoglobulin und das Globuglycoid. Vom Standpunkt der Wasserlöslichkeit aus hat das Gammaglobulin viel Euglobulin. Wird das Gammaglobulin durch isoelektrische Fällung zerlegt, so läßt sich ein Eu- und ein Pseudoglobulin unterscheiden, deren elektrische Beweglichkeit nicht gleich ist, wohl aber noch in das Gebiet fällt, das von der Wahrscheinlichkeitskurve der Durchschnittsbeweglichkeit vom Gammaglobulin eingeschlossen wird.

Durch die verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten der Globuline teilte Tiselius als Erster mit Hilfe der Elektrophorese die Globuline in Alpha 1 + 2, Beta 1 + 2 und Gammaglobulin ein. Das Gammaglobulin, das lange Zeit als einheitlicher Gradient in der Elektrophorese betrachtet wurde, konnte Deutsch in Gamma 1 und 2 aufteilen. Es zeigt sich, daß es beim Menschen physikalisch und chemisch heterogen ist. Takata und Mitarb. konnten bis zu drei Gammafraktionen auftrennen. Die Verfasser fanden, daß die Takataproteine der Gammaglobulinfraktion angehören, während nach Whrmann und Leuthardt die Takataproteine im Fällungsbereich des Fibrinogens und darüber hinaus ausgesalzen werden. Takata hält es für möglich, daß die T-Fraktion mit der Gamma-3 Fraktion identisch ist. Diese T-Fraktion erscheint beim Pferd durch Immunisierung mit Tetanus und Diphtherietoxin.

Nach B l a s i u s und W. S e i t z ist sie eine Globulinfraktion, deren Beweglichkeit zwischen Beta und Gamma liegt. Die T-Komponente tritt auch bei Endocarditis lenta, chronisch kryptogener Sepsis, Lebercirrhose und akuter Virushepatitis auf. C o h n gelang es, vier verschiedene Gammaglobuline (Gamma 1, II-3, II-1, 2 und Gamma 2) zu isolieren. Die einzelnen Fraktionen zeigen unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese bei einem Ph von 8,6. Dabei zeigt sich, daß II-1, 2 und II-3 weniger homogen sind als die Gamma 1 und Gamma 2-Fraktion.

W u h r m a n n kommt zu der Feststellung, daß das Gammaglobulin, welches in der Elektrophorese als einheitlicher Gradient erscheint, immunchemisch überaus heterogen sein kann.

g) Antikörper und Serumglobuline

Nach C o h n können in der Gammaglobulinfraktion 98 % der Immunglobuline gefunden werden.

B j o r n e b o e glaubt, die während der Immunisation auftretende Gammaglobulinvermehrung durch die Zunahme der Antikörper erklären zu können; jedoch darf die im Laufe von Infektionskrankheiten im Spätstadium erfolgende Vermehrung der Gammaglobuline, die auch elektrophoretisch erfaßbar ist, nicht ohne weiteres einer Antikörperzunahme gleichgesetzt werden.

S c h u l t z e beobachtete bei der Immunisierung auch noch unspezifische inaktive Gammaglobulinbegleitfraktionen, die nur in den ersten Immunisierungsstadien mit der Antikörperproduktion annähernd parallel zunehmen, nicht aber im späteren Stadium.

Z ö l l n e r und Mitarb. berichten, daß sich in der Gammaglobulinfraktion außer spezifischen Antikörpern auch unspezifische mit dem Entzündungsvorgang verknüpfte Globuline und möglicherweise auch noch Isoantikörper gegen abgebautes Körperzelleiweiß befinden. Der Ausdruck Gammaglobulin ist daher nicht von vornherein mit dem Ausdruck Immunglobulin gleichzustellen.

Auch W u h r m a n n kommt zu der Folgerung, daß die Gammaglobuline aus den Immunkörperglobulinen bestehen, jedoch nicht jedes Gammaglobulin als Immunglobulin anzusehen ist, während natürliche und Immunantikörper fast immer Gammaglobuline sind. Als Beweis hiefür kann angeführt werden, daß nach Absorption aller Antikörper aus Immunsereen immer noch ein Anteil von Gammaglobulinen zurückbleibt, der also keine Antikörper enthält.

H e i n l e i n erscheint es fragwürdig, ob die Antikörper selbst Globuline sind, oder ob sie nur an sie gebunden sind.

D o e r r und W u h r m a n n bezeichnen die Antikörper als spezifisch modifizierte Serumglobuline.

Die in der Gammaglobulinfraktion enthaltenen Antikörper weichen beim Menschen nur ausnahmsweise in der Beweglichkeit des normalen Gammaglobulins ab, wie z. B. beim Kala-Azar (C o o p e r und Mitarb.).

Die Untersuchungen von C o h n ergaben ein Vorkommen der Antikörper (natürliche und Immunanikörper) in der Gammaglobulinfraktion, speziell in der Fraktion II; die O-Typhusagglutinine und die Alpha, Beta und RH Isohämagglutinine dagegen konnten in der Fraktion III-1 beobachtet werden. Organautoantikörper sind nach S c h l e i f f a r t h und anderen (zitiert bei S c h e u r l e n) vorwiegend in der Gammaglobulinfraktion, in vereinzelten Fällen auch in der Alpha- und Beta-Fraktion zu finden.

Die blockierenden Antikörper findet man im Euglobulin und z. T. auch im Alpha- und Betaglobulin. Zwischen den Immunglobulinen und den normalen Gammaglobulinen konnte kein Unterschied im Aminosäuregehalt nachgewiesen werden; jedoch zeigte sich bei Immunglobulinen ein geringerer Gehalt an Methionin und Leucin. In der Gammaglobulinfraktion dagegen konnte eine Antihyaluronidase und ein Kälteagglutinin nachgewiesen werden (zitiert bei D a n i e l s k y).

Die Frage über den Entstehungsort der Antikörper ist noch umstritten. W e g e l i n hält die Antikörperbildung in den Plasmazellen für möglich, während H e i n l e i n diese These ablehnt.

Nach Ansicht anderer Autoren dürfte das Gefäßsystem durch die Einwirkung des Antigens auf das Globulin für die Entstehung der Antikörper verantwortlich sein, wobei das Antigen in oder an die Zelle gelangen muß, in der das Globulin synthetisiert wird.

Von verschiedenen Autoren wurden bisher Antikörper aus den Gammakörpern isoliert. So konnte Z ö l l n e r in dieser Fraktion Antikörper gegen Diphtherietoxin, Streptokokkentoxin, Typhus H-Antigen, Influenza A-Virus, Masern und Mumps nachweisen. Möglicherweise sind auch Antikörper gegen Pertussis, Herpes simplex, Scharlach, Pocken, Herpatitis epidemica und Poliomyelitis enthalten.

C o h n entdeckte weiterhin Antikörper gegen Dysenterie, Paratyphus und Parotitis in derselben Fraktion.

Ebenso konnten Antikörper gegen Rubeolen, Viruspneumonie und infektiöse Mononukleose festgestellt werden.

Nach O l h a g e n gehört auch die antikomplementäre Aktivität zu den Eigenschaften des Gammaglobulins.

In der Gammaglobulinfraktion läßt sich auch der Hauttest-Antikörper bei mehrfacher Sensibilisierung und das Antitoxin gegen Staphylokokkenhämolyisin nachweisen (N e w e l l).

L o v e l e s s und C a n n berichten über das Vorhandensein der Antikörperaktivität bei allergischen Reaktionen (Pollenallergie) im Gammabereich.

Weiterhin hält H e i l m e y e r die Gammaglobulinfraktion für den Träger der Antitoxin-, Agglutinin-, Präcipitin- und Lysinwirkung. Letztlich wäre noch zu erwähnen, daß I m p e r a t o r das Antistreptolysin in dieser Fraktion vorfand.

Auf Grund dieser wichtigen Funktionen ist das antikörperhaltige Gammaglobulin des menschlichen Blutserums bisher in vielfacher Weise zur therapeutischen Anwendung gekommen.

Seit langer Zeit war man bestrebt, die Globulinfraction qualitativ und quantitativ zu erfassen, um damit einen Einblick in die jeweilige Reaktionslage des Organismus zu erhalten. Mit Hilfe der Serumlabilitätsproben, des Weltmannschen Koagulationsbandes, deren Ergebnisse auf einer Verschiebung des Serum-eiweißes beruhen und der elektrophoretischen Aufspaltung konnte man schließlich bestimmte Krankheitsbilder erkennen. Dies führte zur Aufstellung von Konstellationstypen in der Klinik.

h) Von Emmrich wurde in jüngster Zeit darauf hingewiesen, daß verschiedene klinische **Konstellationstypen im Bluteiweißbild** zu unterscheiden sind. Er differenziert Typen mit überwiegender Hypalbuminämie, die mit einer Hypoproteinämie kombiniert sind und Typen mit überwiegender Hyperglobulinämie, meist verbunden mit einer Hyperproteinämie. Vom Verfasser (Emmrich) wird daher die Einteilung folgender Konstellationstypen vorgeschlagen:

- A) **Mangelkonstellationen**, die er in eine Defektproteinämie (Analbuminämie und Agammaglobulinämie) und in eine überwiegende Hypalbuminämie (Eiweißmangelkonstellation) einteilt.
- B) **Entzündungs-** (eigentliche „Reaktion“) **Konstellation** mit einer Alpha 1, 2, Hyperglobulinämie, Beta-Hyperglobulinämie und Gammahyperglobulinämie, wobei diese Konstellationen mit einer mehr oder weniger starken Abnahme der Albumine verbunden sind.
- C) **Paraplastische Konstellationen**, zu denen die Plasmocytomtypen und Makroglobulinämie (Waldenström) zählen.

Das nephrotische Syndrom wird zunächst den Entzündungskonstellationen zugeordnet, da aber bei Fortschreiten dieser Erkrankung die Proteinurie einen gewissen Eiweißmangel hervorruft, später in die Eiweißmangelkonstellationen eingereiht.

Wuhrmann und Wunderly machten schon früher darauf aufmerksam, daß nicht etwa einzelne Reaktionen für die Diagnosestellung von Bedeutung sind, sondern die Resultate einer Mehrzahl von Methoden und sie kristallisierten deshalb folgende Konstellationstypen heraus:

1. **Typus der akuten Entzündung** (Pneumonie, akute Infektionen, exsudative Lungentuberkulose, akute Polyarthrit, Sepsis und frische Herzmuskelfarbzierung und andere Nekrosen). Kennzeichnend für diesen Typ ist die sogenannte humorale Linksverschiebung, d. h. Vermehrung der grobdispersen Globulinanteile. Die Cadmiumreaktion zeigt positiven, Thymol und Takata negativen Ausfall bei deutlich beschleunigter Blutsenkung.
2. **Typus der subakut-chronisch entzündlichen und proliferativen Prozesse** (abgelaufene Pneumonie, abheilende Infektionen, chronische Lungentuberkulose, chronische Pyelitis und chronische Endocarditiden). Die Verschiebungen im Blutserum sind bei diesem Typ grundsätzlich dem

1. Typ ähnlich, jedoch weniger ausgeprägt, bei Verminderung der Alpha 2-Fraktion zugunsten der Gammaglobuline, mit entsprechender Verminderung der Albumine und konstantem Eiweißgesamt看t. Dabei erscheinen die Cadmiumreaktion meist positiv, Thymol und Takata negativ, die Blutsenkung wenig oder stärker beschleunigt.
3. **Typus der Hepatitis** (Hepatitis und Folgezustände, toxische Leberzellschädigung, hämolytische Prozesse, gewisse Formen der Polyarthritiden und Dermatosen, sowie Leukämien und maligne Tumoren der blutbildenden oder lymphatischen Gewebe).
Bezeichnend ist die Zunahme der Gamma-, weniger der Beta-Globuline auf Kosten der Albumine. Die Trübungs- und Flockungsreaktionen zeigen hier den größten Prozentsatz eines positiven Ausfalls. Die Thymolreaktion hat bei der Hepatitis epidemica einen fast „spezifischen“ Charakter.
4. **Typus der Lebercirrhose** (Laenecsche Cirrhose, posthepatische Stauungs- und cholangitische Cirrhose, chronische Hepatitis, schwere indurative Lungentuberkulose, Sepsis lenta und chronische Polyarthritiden und Kollagenosen).
Typisch ist dafür die starke heterogene Gammaglobulinvermehrung auf Kosten der sehr verminderten Albumine, wobei der Gesamteiweißgehalt je nach der Schwere des Falles herabgesetzt ist. Die Cadmiumreaktion ist positiv und am treffsichersten. Die übrigen Trübungs- und Flockungsreaktionen zeigen ein wechselndes Bild bei stark erhöhter Blutsenkung, mit Ausnahme beim Bestehen von einer Myocardose.
5. **Typus des Okklusionsikterus** (Carzinom, Gallensteine, mechanischer Verschluss, entzündlich oder narbig bedingt).
Hier beobachtet man vor allem eine Zunahme aller Globulinunterfraktionen mit nur geringer Vermehrung der Gammaglobuline auf Kosten der Albumine. Diagnostisch wichtig ist der negative Ausfall des Thymols, die Blutsenkung zeigt mäßig erhöhten Wert.
6. **Typus des nephrotischen Symptomenkomplexes** (Genuine Lipoid- und Amyloidnephrose, Nephritis, Nephrosklerose, sowie Pseudonephrose).
Charakteristisch ist hier eine Hypoproteinämie, die Verminderung der Albumine und Gammaglobuline bei Vermehrung der Beta- und meist auch der Alphaglobuline, die starke initiale Senkungsbeschleunigung, positive Cadmiumprobe und der wechselnde Ausfall von Thymol und Takata.
7. **Typus der malignen Tumoren** (Carcinome mit Metastasen, Sarkome).
Hier hängt die Bluteiweißverschiebung weitgehend vom Stadium und von der Lokalisation ab. Ferner spielen Metastasen oder Einschmelzungsprozesse (Alpha 2-Zunahme) eine große Rolle. Oft besteht lediglich eine Vermehrung der Alpha 2- oder Gammaglobuline wie bei chronischen Entzündungen. Eine gleichmäßige Zunahme aller Globulinunterfraktionen ist typisch bei Bestehen von Metastasen, die Blutsenkung

zeigt erhöhte Werte und der Cadmiumtest fällt häufig positiv, die Takatareaktion negativ aus. Die Verfasser weisen jedoch darauf hin, daß die Veränderungen keineswegs spezifisch sind und daß sehr oft keine Dysproteinämie nachweisbar ist.

8. **Typus des Gamma-Globulin-Plasmocytoms** (Gamma-Plasmocytom, Waldenström).

Bei deutlicher bis sehr starker Gesamteiweißvermehrung, besonders der homogenen, grobdispersen Gammaglobuline sind bei diesem Typ die Alpha- und Betaglobuline sowie Albumine vermindert. Als Zeichen der besonders deutlichen Eiweißverschiebung finden wir eine starke initiale Blutsenkungsbeschleunigung, sowie stark positive Werte der Cadmium- und Takataprobe. Bence-Jones Proteinurie ist fakultativ vorhanden.

9. **Typus des Beta 1-Globulin-Plasmocytoms** (Beta 1-Plasmocytom, Beta 1-Plasmazellen-Leukämie, Waldenström).

Sein besonderes Kennzeichen ist die extreme Vermehrung der Beta 1-Fraktion auf Kosten der anderen Globuline und der Albumine. Die Serumtrübung tritt hier erst bei abnorm hohem Zusatz von Cadmiumreagens ein, was für eine Beta 1-Globulinvermehrung typisch ist. Die anderen Verschiebungen gleichen denen des Gammaplasmocytoms.

Auf die Frage, wie es überhaupt zu einer Vermehrung der Gammaglobuline kommt, gibt uns die Vorstellung von Emmrich einen Hinweis auf die verschiedenen Möglichkeiten der Globulinneubildung.

i) Nach diesem Autor **entsteht eine Gammaglobulinvermehrung**

1. **infolge reaktiver Reizbeantwortung**

durch das globulinbildende System, wobei in der Regel die Alpha- und Beta-Globulinvermehrung der Gammaglobulinvermehrung vorausgehen und anhalten oder wieder verschwunden sein können.

2. **Als Fehlbildung** durch die globulinbildenden Zellen (leucotische Retikuloze, Plasmocytom),

3. **unter Einwirkung von Stoffen**, welche die Globulinbildung anregen, wie z. B. den Lipiden, die in der Leber zu finden sind.

Eine **Hypergammaglobulinämie** kann grundsätzlich in 2 Formen unterteilt werden:

a) **homogene Gammahyperglobulinämie**

b) **heterogene Gammahyperglobulinämie.**

Wie schon oben erwähnt, wird bei der homogenen Hypergammaglobulinämie immer ein Auftreten von Paraproteinen beobachtet. Die Differenzierung einer homogenen von einer heterogenen Hypergammaglobulinämie ist elektrophoretisch durch den entsprechenden gestaltlichen Ausfall der Gammazacke möglich. Der homogenen Hypergammaglobulinämie ist eine schmalbasige und hohe Zacke eigen; Voraussetzung ist jedoch ein exaktes Elektrophoresedia-

gramm. W u h r m a n n und Mitarb. bildeten aus der Höhe und Breite des Gammaglobulingradienten einen Quotienten und kamen zu der Erkenntnis, daß schmale und hohe Zacken, d. h. hohe Quotienten typisch für die homogene Hypergammaglobulinämie sind. Als pathognomonisch kann eine homogene Hypergammaglobulinämie beim Plasmocytom angesehen werden (Waldenström). Im Gegensatz dazu fällt bei der heterogenen Hypergammaglobulinämie elektrophoretisch eine breitbasige Form der Zacke mit einer meist mehr oder minder abgerundeten Spitze auf. Typisch ist dafür ein kleiner Quotient, der sich, wie oben erwähnt, aus der Höhe und Breite des Gammaglobulingradienten errechnet. Diese heterogene Hypergammaglobulinämie tritt vornehmlich bei folgenden Erkrankungen in Erscheinung:

a) **chronischen Entzündungen** (subakuter bis chronischer Verlauf), sowie bei aktiven Immunisierungsvorgängen, bei Infektionskrankheiten, wie z. B. bei der Polyarthrit, wofür die Antikörperbildung entscheidend ist.

b) **Kollagenkrankheiten:**

Es handelt sich hier um Krankheiten, die auf einer Schädigung der Bindegewebsgrundsubstanz und fibrinoider Nekrose und Degenerationen basieren, wie z. B. Lupus erythematodes, primär chronische Polyarthrit, viele Endocarditiden, insbesondere die Syndrome F e l t y und S t i l l, generalisierte Sklerodermie und Periarteriitis nodosa. Die Ursache liegt in einer gesteigerten Aktivität des RHS sowie in dem andersartigen Verhalten der gesamten Abwehrfunktion des Organismus.

c) **Bei gewissen chronischen Leberaffektionen**, besonders bei akuten, subakuten, chronischen Hepatitiden und bei der Lebercirrhose, wobei man bei der alkoholischen Cirrhose die höchsten Gammaglobulinwerte findet. Die Gammaglobuline sind Ausdruck einer besonderen mesenchymalen Reaktion und weisen auf die Intensität der reaktiven Vorgänge hin.

d) **seltener bei malignen Tumoren**, bei denen häufiger eine Alpha 2- und Beta-Globulinvermehrung anzutreffen ist (siehe auch 7. Typus der malignen Tumoren von W u h r m a n n und W u n d e r l y).

e) **essentielle Hypergammaglobulinämien:**

Dahinter verbergen sich oft Lebercirrhosen, chronische Entzündungen oder Viruserkrankungen.

Die stumme Anamnese verleitet zu der Bezeichnung „essentiell“. In der Klinik trifft man oft auf Hypergammaglobulinämien, die nicht ohne weiteres aus Untersuchungen und Überlegungen zu erklären sind.

k) **Paraproteine:**

M a g n u s L e v y beobachtete als erster beim Plasmocytom eine Vermehrung des Gesamteiweißes im Blutserum. Er bezeichnete diese Erscheinung als Hyperproteinämie und glaubte, daß sie durch eine Globulinvermehrung, speziell der Euglobuline, seltener der Pseudoglobuline hervorgerufen werde. Man erkannte erst später, daß es sich bei dieser Hyperproteinämie nicht nur um eine quanti-

tative Vermehrung der Eiweißkörper, sondern vor allem um eine qualitative Veränderung handelt. Es zeigte sich, daß die beim Plasmocytom im Blut vorkommende Eiweißvermehrung durch das Auftreten von pathologischen Eiweißkörpern hervorgerufen wird, die zwar untereinander verwandt, aber vielfach nicht identisch sind. Man muß annehmen, daß diese pathologischen Eiweißprodukte dem normalen Abbau widerstehen und daß es somit zu einer Anreicherung im Blut kommt.

A p i t z prägte für diese Eiweißkörper die Bezeichnung **Paraproteine** und verstand darunter eine Gruppe eng verwandter, blutfremder Eiweißkörper, die vor allem beim Plasmocytom auftreten. Sie sind leicht fäll- und kristallisierbar und lassen sich dann leicht mit Kongorot färben.

Über den Entstehungsort ist bisher wenig bekannt. Nach B r a s s und A p i t z ahmen die Plasmocytomzellen bis zu einem gewissen Grad biologische Funktionen ihrer Mutterzellen, d. h. der Plasmazellen nach, die normales Serum-eiweiß bilden. Durch die Entartung der Plasmazellen vermögen sie aber nur mehr pathologisches Eiweiß zu bilden.

Die Unterschiede zwischen dem Serumeiweiß und dem Paraprotein sind sowohl chemischer, physikalischer, immunologischer, sowie histologisch-färberischer Art. Die Paraproteine, wie sie vor allem beim Myelom als Musterbeispiel auftreten, bilden in der Elektrophorese keine eigene Schliere, sondern wandern mit derselben Geschwindigkeit wie die normalen Serumproteinfraktionen.

Diese Paraproteine verursachen einige auffällige fakultativ vorhandene klinische Besonderheiten, wie:

- a) starke initiale Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten,
- b) positiven Ausfall der Takata- Ara Reaktion und ähnliche Flockungsreaktionen (B a u e r),
- c) positive Cadmium Reaktion,
- d) Verschiebung der Weltmann'schen Hitzekoagulationsschwelle,
- e) pathologischen Verlauf des Nephelogramms,
- f) Erhöhung der Serumviskosität,
- g) Pseudoagglutination bei Blutgruppenbestimmung und Eigenhemmung bei der Wassermannschen Reaktion (C i t r o n),
- h) ab und zu spontane Verklumpung der Blutkörperchen,
- i) Präcipitation bei Zusatz von H a y e m s c h e r Lösung (B ö n n i n g e r) und Präcipitation beim Eintropfen in Aqua dest.,
- k) Auftreten von B e n c e - J o n e s im Urin,
- l) Vorhandensein von Amyloid und Paramyloid (A p i t z), das sowohl in der Gefäßbahn, als im Gewebe und in den Gewebesäften auftritt.

B r a s s erkannte am Sektionsmaterial die Paraproteine, weil

1. normale Serumeiweißkörper intra vitam nicht in Form von Kristallen aus Körpersäften ausflocken und weil man

2. keine gestaltlich faßbaren strukturierten interzellularen Ablagerungen von normalen Serumkolloiden kennt.

Nach **Bonsdorf** und Mitarb. liegt die Molekulargewichtsgröße der Paraproteine bei 200 000, während normalerweise die Globuline eine solche von etwa 160 000 aufweisen.

Im Gegensatz dazu berichten **Gutmann** und Mitarb., daß es sich bei den Paraproteinen um Mikromoleküle handelt, die als Schutzkolloide wie die Albumine wirken.

Neben dieser Hyperproteinämie oder besser gesagt Paraproteinämie fand man später noch beim Plasmocytom eine Proteinurie, hervorgerufen durch den Bence-Jones Eiweißkörper und andere pathologische Eiweißkörper.

Apitz bezeichnete die Proteinurie auch als Paraproteinurie, da immer verschiedene pathologische Eiweißkörper ausgeschieden werden, deren Hauptanteil der Bence-Jones Eiweißkörper bildet, der bei etwa 70—80 % im Urin nachweisbar ist. Der BJ. Eiweißkörper verdankt sein Verhalten den anwesenden H-Jonen und Salzen und unterscheidet sich vor allem antigenisch von normalem Serumeiweiß.

Bonsdorf fand, daß die Eiweißstoffe des hyperproteinämischen Serums weder mit dem BJ. noch mit dem normalen Serumglobulin identisch sind, sondern einen pathologischen Eiweißkörper eigener Art darstellen.

Das im Blut kreisende Paraprotein gehört meist der Globulinfraktion an und ist hochmolekular, während das im Urin vorkommende ein viel niedrigeres Molekulargewicht besitzt.

Brass versucht in seiner Arbeit den Beweis zu erbringen, daß das Paraprotein gleich dem BJ. ist. Der Verfasser sieht den BJ. als intermediäres Stoffwechselprodukt an, der in der Regel zu normalen Proteinen aufgebaut wird, während beim Plasmocytom diese Funktion fehlt. Seine Ansicht wird jedoch von einer großen Anzahl Autoren bestritten.

Nach **Apitz** werden BJ. nur beim Myelom ausgeschieden. Den Entstehungsort dieses Eiweißkörpers glaubt **Apitz** in den Plasmazellen zu sehen.

Wesentlich seltener findet man beim Plasmocytom eine Paramyloidose. Sie unterscheidet sich von der Amyloidose dadurch, daß das Paramyloid nicht an den Orten abgelagert wird, wo das Amyloid normalerweise präzipitiert (Gefäßendothel, Leber, Milz und Niere).

Das Paramyloid findet sich in der quergestreiften Herzmuskulatur (**Higgins**) sowie in der Skelettmuskulatur, Zunge und Lunge, ganz allgemein in rein mesenchymalen Geweben. In neuerer Zeit wurden auch bei anderen Krankheiten im Blutserum Paraproteine nachgewiesen. So fanden **Schwartz** und **Jager** bei chronischer leucämischer Leucose eine starke Vermehrung eines Proteins mit Gammaglobulineigenschaften. Nach Entfernung desselben zeigte das Elektrophoresediagramm eine geringe, relative Globulinvermehrung, an der alle Fraktionen mehr oder weniger beteiligt waren.

1948 hat Waldenström ein Krankheitsbild beschrieben, bei dem es im Serum zum Auftreten einer Proteinfraktion kommt, die ein Molekulargewicht von etwa 1 Million zeigt. Daher wurde diese Krankheit auch als Makroglobulinämie bezeichnet. Es handelt sich um einen pathologischen Eiweißkörper, der zu den Euglobulinen gerechnet wird. Elektrophoretisch zeigt sich eine hohe, schmale Zacke mit der Wanderungsgeschwindigkeit der normalen Beta- oder Gammaglobuline wie beim Plasmocytom.

Diese Makroglobuline zeigen dieselben Eigenschaften wie allgemein die Paraproteine, z. B. die Präcipitation in Hayem'scher Lösung etc.

Sehnert konnte in der Ultrazentrifuge, der einzigen exakten Untersuchungsmethode für dieses Krankheitsbild, die Makroglobuline in 4 Komponenten aufteilen.

Nach Scholtan und Jahnke treten auch im normalen Serum und bei verschiedenen anderen Krankheiten Makroglobuline auf, jedoch ist hier die Konzentration wesentlich geringer (2—4 ‰).

Weiterhin fanden Lerner und Mitarb. einen pathologischen Eiweißkörper im Blutserum, der in der Kälte (bis 30 Grad) ausfällt, meist vom Gammatypus ist und zur teilweisen oder vollständigen Gelifikation des Blutes führt. Sein Molekulargewicht ist größer als das des Gammaglobulins; er ist wasserlöslich, jedoch nicht in verdünnten Salzlösungen. Dieser Eiweißkörper ist sicher nicht mit dem BJ. identisch und wurde als Cryoglobulin bezeichnet. Er kann bei den verschiedensten Krankheiten auftreten: Myelom, Endocarditis, lymphatische Leukämie, Kala-Azar, Nephrosen, Polyarthritiden und Waldenström.

Braunsteiner und Mitarb. fanden bei einer Lebercirrhose mit nodulärer, lymphatischer Hyperplasie und Purpura ebenfalls ein Cryoglobulin, das im Gammabereich wandert, in der Ultrazentrifuge in mehreren makromolekularen Komponenten sedimentiert und im Elektronenmikroskop eine starke Hemmung der Thrombocytenfunktion beobachten läßt.

Martin konnte im Gegensatz zu dem in der Kälte ausflockenden Cryoglobulin ein pathologisches Globulin isolieren, welches er als Pyroglobulin bezeichnete und das bereits bei mäßiger Erwärmung gerinnt. Zu finden ist dieses pathologische Globulin vor allem beim Myelom. Während diese pathologischen Eiweißkörper stets in größerer Konzentration im Serum nachgewiesen werden, finden sich bei vielen Krankheiten geringgradige qualitative Änderungen in der Proteinzusammensetzung, was von Bennhold als Alloproteinämie bezeichnet wurde (z. B. das C-reaktive Protein).

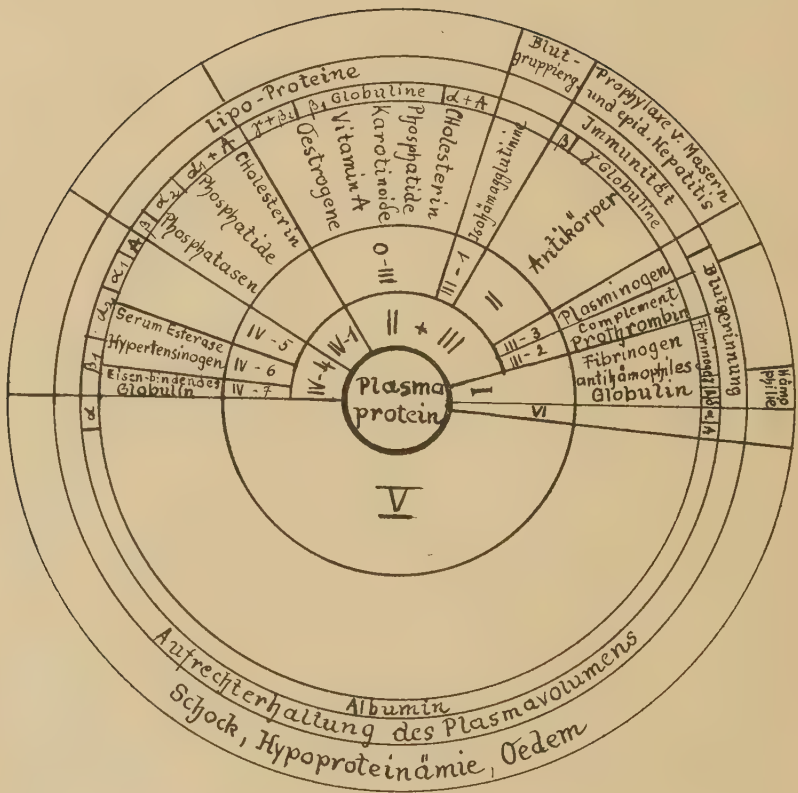


Tabelle nach Cohn und Mitarbeiter

Gehalt und physiologische Eigenschaften	Durchschnittsgehalt in g pro 100 g Plasma	konzentriert in Fraktion	pH ca
Fibrinogen	4	I-2	5,3
Nicht koagulierbares Eiweiß, unlöslich bei niedrigen Temperaturen	0,15	I-1	
Fibrinolytisches Ferment		I	
Antihämophiles Globulin		I	
Antikörper Gamma-Globulin (Diphtherie- Masern, Mumps, Streptokokken, Influenza- Keuchhusten Ak. Ty.-H-Agglutinine)	0,001 11	II	7,3
Luteinisierungshormon		II u. III-1	
Antikörper Ty.-O-Agglutinin		III-1	6,3
Isoagglutinine α , β , Anti-Rh	0,03	III-1	
Komplement-Komponente	0,4	III-2	
Proenzyme: Prothrombin	0,3	III-2	
Plasmogen		III-3	
Serumenzyme Thrombin		III-2	
Plasmin, Amylase, Lipase		III-3	
Peptidase		IV	
Phosphatase, alkal.		IV	
Hypertensinogen		IV-2, IV-3	
Esterase	0,02	IV-6	4,5
Metallbindende β_1 Pseudoglobuline	2,5	IV-7	5,6
Hochmolekular Globulin	2 resp. 1	III-0	
Jodeiweiß		IV-6	
Thyreotropes Hormon		IV-4	
Glykoproteine α_2 Glyko-Pseudoglobulin	0,7	IV-6	4,9
α_2 Muco-Globulin	0,5	IV-6	4,9
Lipoproteine β_1 75 % Fettenth. X-Protein	5	III-0	5,6
α_1 35 % Fettenth. X-Protein	3	IV-0	5,2
Blaugrünes Pigment- α Globulin		IV-2	
Bilirubinhaltiges α_1 Globulin	0,05	V-1	4,7
Albumin krist. mit Hg		V	4,9
Albumin krist. mit Dekanol	50	V	4,9

II. Teil

Auswertung eines Krankengutes nach Fällen, die eine Gammaglobulinvermehrung zeigten. Bericht über 184 Fälle.

In den Jahren 1954 — 1957 wurden aus dem Krankengut des Krankenhauses Nymphenburg 4347 Elektrophoresediagramme bei den verschiedensten Erkrankungen angelegt. In dieser Arbeit sollten aus diesen elektrophoretischen Befunden jeweils die Fälle berücksichtigt werden, deren relativer **Gammaglobulin-gehalt über 30%** lag, sowie die **Beziehungen** des Befundes zum **gesamten klinischen Bild**.

184 Fälle entsprachen dieser Auswahl und zeigten einen teilweise weit über 30% gelegenen relativen Wert. Bei der Durchsicht der Elektrophoresediagramme fiel auf, daß eine Vermehrung der Gammaglobuline wesentlich häufiger in Erscheinung trat, als eine Verminderung, die sich nur in den seltensten Fällen manifestiert.

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Patienten, deren elektrophoretische Untersuchung eine dementsprechende Vermehrung der Gammaglobuline aufwies, mit Angabe des relativen und absoluten Globulinwertes angeführt. Dabei erfolgte die Einteilung nach dem jeweiligen Krankheitsbild. Darüberhinaus wurde das Gesamteiweiß, die Albumine, die Alpha- und Betaglobuline (relativer Wert), die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die verschiedenen Flockungs- und Trübungsreaktionen, soweit sie durchgeführt worden waren, berücksichtigt.

Bei unseren Elektrophoresediagrammen, die nach der Methode von Graßmann und Hannig erstellt wurden, ergaben sich folgende **Normalwerte**: Gesamteiweißgehalt: 6,5—7,5%. Albumin: 59—64%. Alpha 1: 2,8—5,0%. Alpha 2: 4,9—9,0%. Beta 1 und 2: 8,7—13,8%. Gammaglobuline: 12,1—14,3% relativ.

Bei der Thymolreaktion wurde nach verschiedenen Methoden gearbeitet. In neuerer Zeit erfolgte die Thymolbestimmung nach Mc. Lagan mit dem Eppendorf-Photometer. Als normal können hier Werte bis 2,0 angesehen werden. In der ersten Zeit wurden die Werte, die sich in dem Krankengut finden, mit Hilfe des Stufenphotometers ermittelt, wobei als normal ein Wert über 50 galt.

Nach dem Gesetz des einseitig inversen Regulierungsmechanismus mußte bei allen diesen Patienten mit einer Gammahyperglobulinämie eine bemerkenswerte Albuminverminderung erwartet werden; tatsächlich fand sich bei keinem der Fälle ein normaler Albuminspiegel.

Einteilung der Gamma-Hyperglobulinämie nach den verschiedenen Erkrankungen:

I. Homogene Gammaglobulinvermehrung:

a) Plasmocytom

Eine ausgesprochene Albuminverarmung des Blutserums manifestiert sich bei Plasmocytomerkranken. Diese Hypalbuminämie darf in ursächlichen Zusammenhang mit dem starken Anstieg der Gammaglobuline gebracht werden. Gerade bei Patienten, die an einem Plasmocytom erkrankt waren, stieg der Gammaglobulingehalt des Serums auf das 3—4 fache des Normalwertes an. Darüberhinaus war die starke Vermehrung des Gesamteiweißes bei dieser Erkrankungsform sehr eindrucksvoll. So fanden wir bei unseren Kranken eine Erhöhung des Gesamteiweißes auf über 50%, in einem Fall sogar eine 100%ige Vermehrung. Eine Veränderung der Alphaglobuline, die sich im großen und ganzen im Bereich der Norm verhielten, konnte bei unseren Patienten nicht beobachtet werden; im Gegensatz dazu bewegten sich die Betaglobuline weitgehend an der Grenze der unteren Norm. Die BSR fiel in allen Fällen durch ihre stark erhöhten Werte (über 100 mm in der 1. Stunde) auf. Im Blutbild fanden sich Veränderungen im Sinne einer Verminderung der roten und weißen Zellbestandteile sowie deutlicher Linksverschiebung.

Nur Fall 1 entsprach eindeutig dem von W u h r m a n n aufgestellten Konstellationstypus des Gammaplasmocytoms. Bei den 2 anderen Patienten entsprach die Cadmiumreaktion nicht dem im Konstellationstypus festgelegten, stark positiven Ausfall. Erklärt kann diese Tatsache durch das mögliche Vorhandensein einer starken Paraproteinämie werden.

Der bei Fall 1 durchgeführte Test nach D i r r (Enteiweißung mit Uranylacetat nach Neubauer, Zusatz von Trichloressigsäure. Bei Vorhandensein von Paraproteinen kommt es zum Niederschlag bzw. zur Trübung) sowie der C o o m b s - t e s t erwies sich als positiv; die Serumlabilitätsproben fielen vorwiegend positiv aus. Bei allen Patienten wurde die Diagnose durch den röntgenologischen Nachweis von Myelomherden im Knochensystem erhärtet.

b) Makroglobulinämie:

Den homogenen Gammahyperglobulinämien ist noch die Makroglobulinämie nach W a l d e n s t r ö m einzureihen.

Bei der Makroglobulinämie handelt es sich nach W e i n r e i c h um eine Eiweißstoffwechselstörung, die dem Plasmocytom sehr nahe steht und sogar als Plasmocytom der lymphatischen Retikulumzellen angesprochen wird. Wegen der Vermehrung der lymphatischen Retikulumzellen bei normalen peripheren

Leucocytenzahlen dachte Waldenström mehr an eine aleucämische Lymphadenose. Wesentlich ist bei der Makroglobulinämie eine starke Vermehrung von Eiweißkörpern, die ein Molekulargewicht von 1 000 000 und mehr aufweisen; diese Eiweißkörper werden daher als Makroglobuline bezeichnet. Sie treten jedoch auch im Normalserum auf und erreichen dabei eine Konzentration von 2—4⁰/. Auf Grund unseres Untersuchungsergebnisses (1 Fall) erschien die Vermehrung des Gesamteiweißes nicht so eindrucksvoll als beim vorhergehenden Krankheitsbild. Der stark erhöhte Gammaglobulinwert und die beschleunigte BSR stimmten jedoch mit den Befunden bei Plasmocytomerkranken überein. Während die Cadmiumprobe negativ reagierte, zeigten die Trübungs- und Flockungsreaktionen pathologische Werte. Bei dem von uns angeführten Fall mit einer Makroglobulinämie war die Untersuchung auf Makroglobuline (siehe allgemeiner Teil) positiv. Das zelluläre Blutbild zeichnete sich durch eine Verminderung der Erythrocyten und Leucocyten aus. Im Sternalmark konnte eine gesteigerte Erythropoese und eine Vermehrung der Retikulumzellen bei Fehlen von typischen Myelomzellen beobachtet werden. Diesem Befund entsprach eine deutliche Milzvergrößerung. Beweisend für eine erhöhte Blutungsbereitschaft war der positive Ausfall der Rumpel-Lede Untersuchung.

Ergebnis:

Für die Früherkennung dieser zwei Krankheitsbilder ist die initial hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit und die **hohe schmalbasige Gammaglobulinzacke** im Elektrophoresebild für den Kliniker **richtungsweisend**. Wie von Wuhrmann beschrieben, ist die extreme homogene Zacke der Gammafraktion nur beim Plasmocytom und bei der Makroglobulinämie zu beobachten. Mit weiteren Untersuchungsmethoden ist es möglich, diese beiden Krankheitsbilder zu erkennen bzw. differentialdiagnostisch von anderen Krankheitsbildern zu trennen. Für das Plasmocytom ist das Vorhandensein von Knochenherden, die röntgenologisch erfaßbar sind, charakteristisch. Im Knochenmark lassen sich beim Plasmocytom die sogenannten Myelomzellen nachweisen, während beim Morbus Waldenström vermehrt kleine mononukleäre lymphocytenartige Zellen auftreten, die von verschiedenen Autoren als Retikulumzellen beschrieben wurden. Hier können sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber den Leukämien ergeben, die sich heute mit Hilfe der Ultrazentrifuge, welche das Molekulargewicht ermittelt, erklären lassen.

II. Heterogene Gammaglobulinvermehrung:

1) Leberkrankheiten

a) Lebercirrhose

Von allen Erkrankungen, die mit einer heterogenen Gammahyperglobulinämie einhergehen, sind an erster Stelle die Lebererkrankungen zu erwähnen. Besonders bei Patienten, die an einer Lebercirrhose erkrankt sind, ist eine markante, heterogene Gammaglobulinerhöhung auffallend. Aus unserem Krankengut ist zu ersehen, daß man nicht selten bei der Lebercirrhose eine Hypergammaglobulin-

ämie über 40% antrifft. Von 37 untersuchten Kranken mit einer Cirrhose wiesen 24,4% eine Gammaglobulinvermehrung über 40% auf und nur 1 Patient zeigte eine Gammahyperglobulinämie über 50%, wie sie für das Gammaplasma-cytom charakteristisch ist.

Die Veränderung des Bluteiweißbildes drückte sich bei unseren Fällen mit dieser Erkrankung nicht nur in der Erhöhung der Gammaglobuline alleine aus. W u h r m a n n, der bei dieser Krankheitsform ausschließlich auf eine Vermehrung der Gammaglobuline, eventuell auch der Betaglobuline hinweist, konnte in keinem Fall einen Anstieg der Alphaglobuline beobachten. E m m r i c h dagegen beschreibt bei 5% seiner Patienten eine Alphaglobulinerhöhung. Unsere Elektrophoresediagramme wiesen bei 37,8% einen über der Norm gelegenen höheren Alphawert auf. Damit scheinen unsere Ergebnisse mit den Befunden der anderen Autoren in Widerspruch zu stehen. Vor allem R i v a betont, daß eine Alphaglobulinzunahme bei der Lebercirrhose nicht selten durch entzündliche oder neoplastische Prozesse hervorgerufen werden. Tatsächlich ließen sich bei den Patienten (15) mit einer Alphaglobulinerhöhung in 6 Fällen entzündliche bzw. neoplastische Komplikationen nachweisen (Siehe Tabelle). Diese Patienten, die durch eine Alpha- und Gammaglobulinämie auffielen, entsprachen damit dem Dysproteinämietyp III nach R i v a. 2 weitere Patienten mit einer Alphaglobulinvermehrung waren neben der Lebercirrhose an einem Ulcus ventriculi erkrankt. Möglicherweise kann diese Begleiterkrankung als Ursache der relativen Alphaglobulinsteigerung angesehen werden.

Somit fanden wir letztlich bei unseren an Lebercirrhose Erkrankten nur bei 7 eine mäßige Alphaglobulinämie, wobei die gesonderte Betrachtung der Alpha 1- und Alpha 2-Globuline bei 6 Patienten erhöhte Werte der Alpha 1-Fraktion ergab. Die Alpha 2-Globuline bewegten sich weitgehend im Normalbereich und waren nur bei 3 Patienten mäßig erhöht.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von W u h r m a n n, E m m r i c h, P o p p e r und anderen, die neben der Gammahyperglobulinämie auch eine Betavermehrung angeben, ist bei 40,5% unserer Patienten gleichfalls ein Anstieg der Betaglobuline über den Normalwert zu verzeichnen.

Wie schon eingangs erwähnt, wiesen alle Erkrankten entsprechend dem einseitig inversen Regulierungsmechanismus eine Hypalbuminämie auf. Im Gegensatz zu anderen Autoren, die bei der Lebercirrhose das Vorherrschen einer Gesamteiweißverminderung betonen, variierte bei unseren Patienten der Gesamteiweißgehalt des Bluteserums sowohl unter als auch über dem Normalwert; 43,2% zeigten eine Verminderung des Gesamteiweißes, 24,4% eine Vermehrung.

W u h r m a n n macht darauf aufmerksam, daß bei Patienten mit einem erhöhten Gesamteiweißgehalt häufig eine Splenomegalie vorliegt, was nach den Befunden unserer Patienten nicht bestätigt werden konnte. Bei der Mehrzahl unserer Kranken (62,2%) sprach die klinische Untersuchung für das Vorhandensein eines Ascites, also für eine dekompensierte Lebercirrhose. Gerade diese Patienten fielen durch eine besonders starke Hypoproteinämie auf. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit erreichte bei der überwiegenden Zahl der Fälle mitt-

lere bis hohe Werte in der ersten Stunde. Durch extrem hohen Ausfall zeichneten sich entzündliche Begleiterkrankungen, wie rezidivierende Cholangitiden oder Lungenaffektionen, sowie neoplastische Erkrankungen aus. Während W u h r m a n n in 80—90% der Fälle eine positive Cadmiumreaktion fand, fiel bei uns dieselbe nur in 62,2% positiv aus. Möglicherweise ist der bei uns höhere negative Ausfall der Reaktion durch eine Vermehrung der Beta 1-Fraktion zu erklären. Allen unseren Patienten mit einer Cirrhose war eine pathologische Takata- und bei 91,9% eine pathologische Thymolreaktion eigen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von R i v a und E m m r i c h überein. Das zelluläre Blutbild hielt sich weitgehend in normalen Grenzen, nur verschiedentlich beobachtete man eine hypochrome Anämie, während entzündliche oder neoplastische Begleiterkrankungen häufig mit einer Leucocytose und Linksverschiebung einhergingen.

Anhang zu a)

Banti'scher Symptomenkomplex

Anzuführen ist noch eine Patientin, bei der sich das Krankheitsbild des Banti'schen Symptomenkomplexes vorfand. Es war in unserem Fall eine seit Jahren vorausgehende Anämie zu beobachten, wie sie auch Banti (1894) beschrieb. Anlässlich der stationären Aufnahme wurde ein Tumor im Oberbauch festgestellt, der sich als ein Milztumor erwies. Entsprechend dieser Splenomegalie konnten die Zeichen einer Hypersplenie (Anämie: 67% Hämoglobin bei 3,18 Erythrocyten und Leucocytenwerten von 2270, ferner einer Thrombopenie von 63000 und Lymphocytenwerten von 25%) nachgewiesen werden, die sich auch nach der operativen Entfernung der Milz nicht wesentlich besserten. Die histologische Untersuchung der Milz (1020 gr) ergab eine ausgeprägte Fibroadenie. Im weiteren Verlauf kam es zur Ausbildung einer Lebercirrhose und zum Auftreten von Oesophagusvarizen, im Endstadium schließlich zu einem Ascites und ausgedehnten Oesophagusvarizenblutungen (Blutbild: 38% Hämoglobin bei 2,18 Erythrocyten und Leucocytenwerten von 8300, Lymphocyten 45% und Thrombocyten 279300). Die Serumlabilitätsproben fielen alle pathologisch aus, die BSR. bewegte sich in normalen Grenzen. Das Elektrophoresediagramm zeigte ähnliche Veränderungen wie wir sie bei den meisten Patienten mit einer Lebercirrhose vorfanden. (Gammaglobulinämie von 33,2% rel., Alphaglobulin-erhöhung 15,6% rel., sowie Betaerhöhung von 14,4% rel.)

Unsere Befunde stimmen weitgehend mit den Beobachtungen von Rohr überein, der im Frühstadium eine myeloische Hyperplasie bei Anämie, im späteren Stadium eine Reifungsstörung der myeloischen und megacaryocytären Reihe, sowie im letzten Stadium der Cirrhose eine erythroblastische Reifungsstörung beschreibt.

b) Präcirrhosen

Es erhebt sich die Frage, ob es überhaupt möglich ist, Patienten mit einer Präcirrhose von Lebercirrhosekranken getrennt aufzuführen. Gewisse unter-

schiedliche Eiweißverschiebungen, die im einzelnen nachfolgend aufgeführt werden, haben uns veranlaßt, diese zwei ineinander übergehenden Krankheitsbilder gesondert zu betrachten.

Alle unsere Patienten (12 Fälle), die an einer Präcirrhose erkrankt waren und elektrophoretisch erfaßt wurden, zeigten keine derart extreme Gammahyperglobulinämie, wie sie für die echten Cirrhosefälle typisch ist. Während wir bei Cirrhotikern wesentlich häufiger eine Gammaglobulinvermehrung über 40% antrafen, war es bei Patienten mit einer Präcirrhose nur bei 2 (16,6%) zu einer solch starken Vermehrung der Gammafraktion gekommen. Ein Unterschied zeigte sich ferner in dem Verhalten der Alphaglobuline. Während wir bei Cirrhosepatienten nur bei einer relativ geringen Anzahl eine Alphaglobulinämie beobachteten, fand sich bei der angenommenen Präcirrhose in 50% der Fälle eine Alphaglobulinerhöhung ohne ein nachweisbares infektiöses Geschehen. Besonders fiel die Vermehrung der Alpha 1-Fraktion (83,3%) auf. Ein Patient, der neben einer rezidivierenden Cholangitis auch an einer Präcirrhose litt, zeigte verständlicherweise einen ausgesprochen hohen Ausfall der Alphafraktion. Der Anstieg der Betaglobuline bei Präcirrhosefällen entsprach im allgemeinen dem Prozentsatz der Cirrhoseerkrankten. Der Gesamteiweißgehalt tendierte bei der Präcirrhose eher zu einer Vermehrung und stand damit im Gegensatz zur Cirrhose, bei der eher die Tendenz zu einer Hypoproteinämie vorherrschte.

Diese unsere Befunde stimmen also mit den Ergebnissen von Emmrich überein, der auf eine Alpha-, Beta- und Gammaglobulinvermehrung, bei Vorhandensein des Stadiums II der Lebercirrhose hinweist.

Allein aus diesen elektrophoretischen Befunden konnte man diese Patienten als Präcirrhotiker ansehen. Die BSR war in den meisten Fällen (entzündliche Begleiterkrankungen ausgeschlossen) leicht bis mäßig in der ersten Stunde erhöht, da die ausgeprägte Dysproteinämie, wie wir sie bei der Lebercirrhose nachweisen konnten, noch nicht vorhanden war. Außerdem fiel die Takata- und Thymolreaktion mit Ausnahme des Falles mit rezidivierender Cholangitis, der eine negative Thymolprobe ergab, bei allen Patienten pathologisch aus. Zu erwähnen ist noch die Cadmiumuntersuchung, die bei Präcirrhosefällen (33,3%) weit weniger positiv reagierte, als bei Lebercirrhoseerkrankten (62,2%).

Abschließend kann also gesagt werden, daß sich doch gewisse, wenn auch nicht besonders auffällige Unterschiede hinsichtlich der Serumeiweißzusammensetzung zwischen Präcirrhose und Cirrhose ergaben. Die Richtigkeit unserer getrennten Betrachtung der beiden Cirrhosetypen erscheint damit bestätigt.

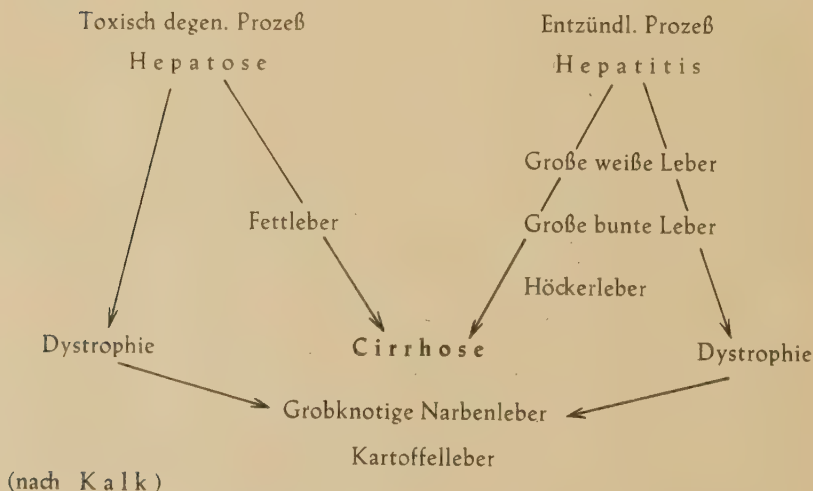
c) Die akute, subakut-chronische Hepatopathie

Nach Kalk sind uns heute 2 Möglichkeiten für Entstehung und Ausbildung einer atrophischen Cirrhose bekannt. Sie kann sich sowohl auf dem Boden einer entzündlichen Lebererkrankung (Hepatitis), als auch infolge degenerativer Schädigung des Leberparenchyms (Hepatoze) entwickeln. Am häufigsten kommt es nach einer Hepatitis epidemica und der hämatogenen infektiösen Hepatitis zu einer Lebercirrhose. Auffallend ist jedoch, daß nur ein geringer Teil der

Hepatitisfälle in eine Lebercirrhose übergeht. Sicher spielen hierfür gewisse Umweltseinflüsse und körperliche Traumen eine Rolle. Wir denken dabei an Mangelernährungen, Dystrophien, Gifte (Alkohol, Phosphor), Sulfonamide, Infekte, Eiweißzerfall, operative Eingriffe, allergische Reaktionen, Sauerstoffmangel, Stoffwechselstörungen und an Leberschädigungen, die von früher her bestanden. Die Tatsache, daß es in einzelnen Fällen zu einer fortschreitenden Entzündung kommt, kann eventuell durch eine hyperergische Reaktion oder durch die beim Zellzerfall entstehenden Autocytolysine und Antikörper, welche die Reaktion weiter unterhalten, gedeutet werden. Der Weg zur Cirrhose führt von der Hepatitis (große rote Leber) über die große weiße, große bunte und Höckerleber, oder aber über die grobknotige Narbenleber.

Wie schon eingangs erwähnt, sind als weitere auslösende Ursachen für eine Lebercirrhose die Hepatosen anzusehen. Infolge toxisch degenerativer Vorgänge im Leberparenchym kommt es zur Ausbildung einer Fettleber, die durch Sauerstoffmangel, innersekretorische Störungen, Pankreaserkrankungen, exogene und endogene Gifte, Mangelernährung und Kohlenhydratmast bedingt ist. Die Fettleber wiederum stellt einen wichtigen Übergangszustand zur akuten Dystrophie einerseits, zur Cirrhose andererseits dar. Im Gegensatz zur Cirrhose, die sich relativ schnell aus einer Hepatitis entwickeln kann, bedarf der Prozeß aus der Steatosis hepatis mehrere Jahre.

Die Entstehung der Lebercirrhose beruht jedoch überwiegend auf entzündlicher Basis. Als Oberbegriff für die Hepatiden und Hepatosen wurde in neuerer Zeit der Begriff **H e p a t o p a t h i e** geprägt.



c)./ α Hepatitis

Nach E m m r i c h findet man sowohl bei der epidemischen, der infektiösen, der allergischen Hepatitis als auch bei der homologen Serumhepatitis zunächst den Entzündungstypus, wenn er auch weniger ausgeprägt in Erscheinung tritt. Dabei ist meist eine Alpha 1-Vermehrung zu beobachten, während eine Alpha 2-Globulinämie selten zu finden ist. Am deutlichsten ist eine starke Gammaglobulinvermehrung, eine Betaglobulinämie kann dabei ebenfalls auftreten. Sowohl die Takata-, die Cadmiumprobe als auch der Thymoltrübungstest sind positiv. Bei einer Normalisierung dieser Bluteiweißveränderungen darf eine Ausheilung der Krankheit angenommen werden. R i v a weist darauf hin, daß in den meisten Fällen eine mäßige bis sehr starke Dysproteinämie mit relativen Gammaglobulinwerten bis 34% für Hepatitisfälle charakteristisch ist. Daneben tritt nicht selten eine leichte bis mäßige Betaglobulinerhöhung auf. Die Takatareaktion ist sehr oft positiv und die Senkungsgeschwindigkeit mittel bis stark erhöht. W u h r m a n n hebt die gerade eindeutige Spezifität des positiven Ausfalls der Trübungs- und Flockungsreaktionen bei der Hepatitis hervor. Er betont, daß sehr häufig eine leichte Dysproteinämie bei Vorhandensein einer geringen Vermehrung der Alpha- und Betaglobuline und zum Teil normaler Senkungsreaktion und Proteinämie zu beobachten ist. Nach W u h r m a n n gibt uns die Albuminverminderung hinsichtlich der Schwere der Erkrankung einen deutlichen Hinweis.

S t a u b unterscheidet zwischen einer benignen und malignen Form der Hepatitis. Unter der malignen Form versteht der Verfasser eine schwere, akute, ikterische Form, die immer mit einer frühzeitigen Gammaglobulinvermehrung bis zu 52% und einer leichten Betaerhöhung einhergeht. Zum Unterschied davon sei bei der benignen Form eine Alpha- und Betaerhöhung im Vordergrund.

Bei unseren 11 ausgewählten Fällen war entsprechend der Gammaglobulinvermehrung und Albuminverminderung bei allen eine starke Dysproteinämie nachzuweisen. Die Gammaglobulinämie erreichte nur in einem Fall einen Wert über 40%. Bei fast der Hälfte der Patienten fand sich eine leichte Hypoproteinämie. Auffallend war die bei 63,6% zu beobachtende Alphavermehrung, wobei die Erhöhung vor allem der Alpha 1-Fraktion zukam. Demgegenüber zeigte sich eine Betaglobulinämie wesentlich seltener (37,3%). Während die Thymolreaktionen bei allen Fällen, die Takataprobe bei 81,8% pathologische Werte aufwies, war die Cadmiumreaktion nur bei 18,2% positiv. Sonderbarerweise fiel die BSR bei sämtlichen Patienten normal oder nur leicht erhöht aus. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von R i v a überein, der von einer sogenannten „paradox niedrigen Senkungsreaktion“ spricht, die möglicherweise auf einer Verminderung des Fibrinogengehaltes beruht. Unsere Befunde entsprechen weitgehend der Reaktionskonstellation III von W u h r m a n n.

c)./ β Hepatosen

Das führende Symptom des degenerativen Leberparenchymschadens ist der Albuminverlust und der Anstieg der Gammaglobuline, wobei die Alpha- und

Betaglobuline (nach Hartmann) erhöht sein können. Mit zunehmendem Leberparenchymschaden ist ein Anstieg der Gammaglobuline zu erkennen. Weiterhin ist in den meisten Fällen eine Hypoproteinämie zu beobachten. Sehr selten findet sich eine Alpha 2-Vermehrung bei diesem Krankheitsbild. Die Trübungs- und Flockungsreaktionen können sowohl positiv als auch negativ ausfallen; desgleichen ist das Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit unterschiedlich.

Diese Befunde stimmen weitgehend mit unseren Ergebnissen überein; es zeigte sich lediglich bei 2 von unseren Patienten eine leichte Hyperproteinämie und Alphaglobulinämie. Die Gammaglobuline bewegten sich zwischen 30—35%. Die Blutsenkungsbeschleunigung überschritt den Normalbereich nicht wesentlich. Die Cadmiumreaktion fiel bei allen negativ aus, während die Thymol- und Takataprobe stets pathologisch reagierten.

c.) γ Hepatopathie mit Diabetes mellitus

Normalerweise führen Störungen der inneren Sekretion zu keinerlei Bluteiweißverschiebungen (Wuhrmann, Riva und Emrich). Nach Scheurle und Wuhrmann findet sich beim dekompensierten Diabetes und Coma diabeticum sehr häufig ein leichter Anstieg der Beta 1-Fraktion. Sehr oft ist jedoch der Diabetes mellitus durch Begleiterkrankungen, wie Entzündungen, Nieren- oder Leberaffektionen kompliziert, was durch entsprechende Serum-eiweißverschiebungen bestätigt wird. Bei dem Vorliegen einer gleichzeitigen Hepatopathie steht die Gammaglobulinämie mit eventueller Alphavermehrung im Vordergrund. Gerade beim Diabetes mellitus ist das Vorliegen einer Leberzellschädigung deshalb so häufig, da die Leber eine zentrale Stellung im Kohlehydratstoffwechsel einnimmt und die Möglichkeit einer Fettinfiltration des Organes sich besonders leicht ergibt. Deshalb war man früher geneigt, anzunehmen, daß sich der Diabetes mellitus auf dem Boden eines Leberparenchymschadens entwickelt. Heute nimmt man auf Grund zahlreicher Untersuchungsergebnisse das Gegenteil an. Beim nicht kompensierten Diabetiker kommt es zu einer Fettabwanderung aus den Depots des Körpers zur Leber, wobei der Gehalt an Lipoiden im Blut beträchtlich ansteigt. Die daraus resultierende Lipämie führt zu einer Glykogenverarmung und zur Ausbildung einer Fettleber, die durch Insulin wieder zum Verschwinden gebracht werden kann. Diese Glykogenarmut und dadurch bedingte fettige Degeneration der Leber ist der Grund für die vermehrte Anfälligkeit der Leber gegen Schädigungen. Statistisch kann belegt werden, daß Patienten mit Diabetes viel leichter an einer infektiösen epidemischen Hepatitis erkranken.

Die bei Diabetikern vermehrt auftretende Hepatose kann also als Spätfolge auf zweierlei Arten zur Ausbildung gelangen; einerseits über die Fettleber, andererseits über die Hepatitis.

Unsere Untersuchungen über Hypergammaglobulinämien, die sich auf Diabetesfälle bei Vorhandensein eines Leberparenchymschadens beziehen, erstrecken sich auf 4 Patienten. Die elektrophoretischen Untersuchungen ergaben eine Hypoproteinämie bei 50% der Fälle. Die Gammahyperglobulinämie bewegte

sich zwischen 30—35%. Bei der Hälfte der Patienten zeigte sich eine Alphaglobulinvermehrung. Die Flockungs- und Trübungsreaktionen ergaben bei 3 Fällen pathologische Werte.

c./2 Hepatopathie und entzündliche Begleiterkrankungen

Während wir bei der Hepatopathie vorwiegend eine Beta- und Gammaglobulinämie, in seltenen Fällen auch eine Alphaglobulinvermehrung nachweisen konnten, überwog bei entzündlichen Begleiterkrankungen die Erhöhung der Alphafraktion. So fanden wir bei unseren 5 Patienten, die neben einer Hepatopathie an einer Tuberkulose, einer Virusinfektion, Bronchiektasen bzw. einer Bronchopneumonie erkrankt waren, vorwiegend den Dysproteinämietyp III (Riva), der sich in einer Vermehrung der Alpha- und Gammaglobuline bei normalem Betagehalt äußerte. Man muß annehmen, daß die relativ hohe Gammahyperglobulinämie weitgehend durch die zugrunde liegende Hepatopathie verursacht wurde. Möglicherweise erklärt sich auch dadurch der negative Cadmiumausfall. Die Blutsenkung erreichte bei diesen Patienten eine mittlere Beschleunigung. Der Anstieg der Leucocyten sowie der Temperatur wies gleichfalls bei allen Kranken auf das Vorhandensein entzündlicher Prozesse hin.

d) Gallenwegsentzündungen

Übereinstimmend mit Riva (Dysproteinämietyp III) und Wuhrmann beobachteten wir bei allen unseren 6 Patienten mit einem derartigen Krankheitsbild neben der Hypergammaglobulinämie eine Alpha- vorwiegend eine Alpha 2-Vermehrung. Im Gegensatz zu Wuhrmann betont Riva, daß bei diesen Kranken auch ein Anstieg der Gammaglobuline vorherrscht. Inwiefern hierfür die meist bestehende Leberparenchymschädigung eine Rolle spielt, ist schwer zu entscheiden, noch dazu, da die Serumlabilitätsproben größtenteils negative Werte zeigen. Bei unseren Patienten handelt es sich um Cholangitiden bzw. Cholecystitis- und Gallenblasenempyemfälle. Eine Betavermehrung konnte in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Das Gesamteiweiß war vorwiegend normal bis leicht erhöht, während das Albumin eine konstante Verminderung zeigte. Die Entzündungsvorgänge wurden weiterhin durch das zelluläre Blutbild bewiesen, sie äußerten sich in einer Leucocytose, sowie in dem mittel bis stark erhöhten Ausfall der Blutsenkung. Für das Gallenblasenempyem war neben der stark erhöhten Blutsenkung die positive Cadmiumreaktion typisch.

Abschließend stellen wir fest, daß bei den Lebercirrhoseerkrankungen die Gammaglobulinvermehrung am auffallendsten in Erscheinung trat. Diese Gammahyperglobulinämie war bei unseren Kranken sehr oft mit einer Betaglobulinvermehrung vergesellschaftet. Bei dekompensierten Lebercirrhotikern war die Hypoproteinämie ein charakteristisches Zeichen. Demgegenüber fanden wir bei der Präcirrhose nicht einen derart hohen Gammaglobulinanstieg, eine Alphaglobulinvermehrung konnte bei diesen Patienten wesentlich häufiger beobachtet werden.

Bei den Hepatopathien, worunter die Hepatosen und die Hepatitisfälle einzureihen sind, sowie bei den Hepatopathien die mit innersekretorischen Störungen bzw. entzündlichen Erkrankungen einhergingen, überwog die Alpha- und Gammaglobulinvermehrung bei leichter Betaerhöhung. Eine Hypalbuminämie zeigte sich bei allen Lebererkrankungen.

Die Gammahyperglobulinämie gibt uns bei den Lebererkrankungen eindeutig Hinweise auf den Schweregrad der Umbauprozesse im Leberparenchym (Zellnekrosen, herdförmige Degeneration) und der Reaktion des Lebermesenchyms (Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen). Gerade im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einem steilen Anstieg der Gammaglobuline, oft sogar mit schmalbasiger hoher Zacke im Elektrophoresebild. In seltenen Fällen kann die Gammahyperglobulinämie im präfinalen Stadium ein derart großes Ausmaß annehmen, daß sie zu einer Hyperproteinämie führt.

Durch den starken Leberschaden, so muß man annehmen, kommt es zu einer besonderen mesenchymalen Reaktion, die sich auch in einer Zunahme der Kupfferschen Sternzellen und der anderen retikulo-endothelialen Zellen äußert und zu einer sehr starken Bildung von Antikörpern und auch Autoantikörpern (Anti-Lebereiweiß-Antikörper infolge Lebereiweißzerfall) führt.

Die Hypalbuminämie bei den Lebercirrhosen, besonders bei dekompenzierten, erklärt sich durch die Leberzellschädigung in denen die Albumine gebildet werden. Sie erlaubt ebenfalls einen Rückschluß auf die Schwere der Schädigung. Die Gammaglobulinzunahme geht der Aktivität des RHS in der Leber parallel. Dies kommt besonders deutlich zum Ausdruck in Fällen mit Splenomegalie und Drüenschwellungen. Die Zunahme der Gammaglobuline erlaubt prognostische Rückschlüsse auf den Schweregrad der Vorgänge, der sogenannten „interstitiellen Entzündung“ der Leber. Die Gammaglobuline sind meist heterogen. Ausnahmefälle beschrieb L a u d a h n. Er fand excessive Gammaglobulinvermehrungen bei einigen Lebercirrhosen mit Splenomegalie, die im Elektrophoresebild eine spitze hohe Zacke aufwiesen, ähnlich den Befunden beim Plasmocytom.

Die Erhöhung der Betafraktion bei der Lebercirrhose darf wohl eher mit dem erhöhten Lipoproteingehalt dieser Fraktion als mit einer Vermehrung des Proteins selbst in Zusammenhang gebracht werden. Sie tritt vor allem bei der biliären Cirrhose in Erscheinung.

Zwischen den Gallenwegserkrankungen und der Leber bestehen innige Beziehungen. Bei Erkrankungen im Bereich der Gallenwege kommt es sehr häufig zu einer Cholestase und damit zu einer Schädigung des Leberparenchyms, was letztlich zu einer biliären Cirrhose führen kann. Diese biliäre Cirrhose kann je nach Sitz, in eine primäre, bei Obstruktion in der Leber selbst und in eine sekundäre Cirrhose, bei einer Abflußbehinderung im Gebiet der extrahepatischen Gallenwege eingeteilt werden. Im Gegensatz dazu beruht die diffuse Portalcirrhose auf einer infektiösen, toxischen oder nutritiven Grundlage. Es ist daher nicht immer sicher zu entscheiden, wie z.B. bei unseren Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege, ob die starke Vermehrung der Gamma- und Alphaglobuline auf einer Schädigung des Leber-

parenchyms beruht, oder als Ursache des abgelaufenen Entzündungsprozesses anzusehen ist. Die Entscheidung ist dann umso schwieriger, wenn die Serumlabilitätsproben negative Werte zeigen.

Abschließend ist zu sagen, daß die Gammaglobuline bei Leberkrankheiten auf die Intensität der reaktiven Vorgänge hinweisen und zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und der Prognose dienen. Die volle Auswertung des reaktiven unspezifischen Symptoms erfolgt nur im Zusammenhang mit allen übrigen klinischen Daten, gegebenenfalls einschließlich der Leberbiopsie.

2) Herzerkrankungen

Die Beurteilung von Elektrophoresediagrammen bei Erkrankungen des Herzens bedarf deshalb einer besonderen Analyse, da vorliegende Begleiterkrankungen die Serumweißverschiebungen verursachen können. Auf diese Tatsache weist besonders Riva hin, während W u h r m a n n schon allein bei Herzerkrankungen Serumweißverschiebungen zu sehen glaubt. Unseres Erachtens besteht kein Zweifel, daß es bei schweren Herzkrankheiten infolge Zirkulationsstörungen zu Stauungen in der Leber kommt und damit Parenchymschädigungen hervorgerufen werden, die dann für eine Eiweißverschiebung verantwortlich gemacht werden müssen.

Wir verfügen in unserem Krankengut über **21 Fälle** mit einem Serumgammaglobulingehalt **über 30%**. Entsprechend der hohen Gammaglobulinämie dieser Fälle, der teilweise ausgeprägten Hypoproteinämie und verschiedentlich beobachteten Alphavermehrung muß man annehmen, daß diese Veränderungen einerseits als Zeichen einer Leberschädigung, andererseits auf Grund entzündlicher Begleiterkrankungen hervorgerufen werden.

Die Einteilung der Herzerkrankungen erfolgt nach folgenden Gesichtspunkten:

- I) **Kompensierte** Herzerkrankungen
- II) **Dekompensierte** Herzerkrankungen.

Im Einzelnen wurde darüberhinaus unterschieden, ob Entzündungsvorgänge am Herzen selbst oder als Begleiterkrankung vorhanden waren, oder ob es sich nur um das alleinige Vorliegen einer Herzerkrankung handelte.

I) a) Kompensierte Herzleiden mit entzündlichen Begleiterkrankungen

Von 4 Fällen, die kardial kompensiert waren, wies ein Patient entzündliche Begleiterkrankungen auf, die anderen 3 Patienten zeigten Entzündungsvorgänge am Herzen selbst (Endocarditis). Bei 50% der Fälle fand sich neben der Gammahyperglobulinämie eine Vermehrung der Alphaglobuline und bei allen eine leichte bis mittlere Blutsenkungsbeschleunigung. Sicher hängt die teils starke Alphavermehrung und möglicherweise auch die Gammahyperglobulinämie mit den Entzündungsprozessen der einzelnen Patienten zusammen. Die Betafraktion hielt sich weitgehend im Bereich der Norm. Die Thymol- und Takatareaktion fiel fast bei allen Fällen positiv aus.

2 Patienten, die zugleich eine Hepatopathie bzw. eine Lebercirrhose boten, ließen eine Alphavermehrung, wie sie bei Entzündungsvorgängen normalerweise anzutreffen ist, vermissen.

Die Feststellung, daß sich in unseren Unterlagen aus 4347 Elektrophoresen kein einziger Patient mit einer Gammahyperglobulinämie über 30% bei einer kompensierten Herzerkrankung **ohne** irgendwelche Begleiterkrankung fand, scheint ein Beitrag für die Ansicht zu sein, daß Gammahyperglobulinämien speziell von **Begleiterkrankungen** verursacht werden.

II) b) **Dekompensierte Herzranke mit gleichzeitigen entzündlichen Vorgängen**

Bei der Durchsicht der ausgewählten Elektrophoresediagramme von 7 dekompen-
sierten Herzerkrankungen bzw. dekompen-
sierten Herzerkrankungen mit
Entzündungsbegleiterkrankungen fiel besonders die starke Hypoproteinämie
und Hypalbuminämie auf. Möglicherweise hängt die Verminderung des Gesamt-
eiweißes mit der von Haas und Wilding beschriebenen Hypoproteinämie
nach Penicillinbehandlung zusammen, denn 4 unserer mit Penicillin behandelten
Patienten zeigten diese Hypoproteinämie. Erwartungsgemäß fand sich bei allen
7 Patienten eine mehr oder weniger starke Vermehrung der Alphaglobuline.
Dies kam besonders deutlich bei den 2 Endocarditisfällen zum Ausdruck. Im
Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren, die bei der Endocarditis vor allem
auf eine Alpha 2-Vermehrung hinweisen, war bei unseren Patienten die Alpha 1-
Vermehrung ausgeprägter.

Zu erwähnen ist noch, daß gerade bei schwerer Dekompensation und bei Vor-
liegen einer Cirrhose cardiaque die Betafraktion leicht erhöht bzw. an der
Grenze der oberen Norm lag, wofür sicher der Leberparenchymschaden, auf
Grund von Stauungserscheinungen verantwortlich gemacht werden muß. Die
Blutsenkungsbeschleunigung erreichte bei allen Patienten einen mittleren bis
stark erhöhten Ausfall, je nach Schwere der entzündlichen Begleiterkrankung.
Während die Takata- und Thymolreaktion bei fast allen Patienten pathologische
Werte ergaben, fiel die Cadmiumprobe bei 6 Patienten negativ aus.

II) c) **Dekompensierte Herzranke ohne entzündliche Begleiterkrankungen**

Anschließend sollen die Bluteiweißverschiebungen der Kranken mit Gamma-
hyperglobulinämie bei gleichzeitiger dekompen-
sierten Herzerkrankung be-
sprochen werden.

Unter unseren 10 Fällen befanden sich 2 Patienten, die alte Infarkte und 2
Patienten, die als Begleiterkrankung Carzinome aufwiesen. Das Gesamteiweiß
zeigte überwiegend Werte im Normalbereich, das Albumin war bei allen Fällen
vermindert. Die Alphafraktion war bei 8 Patienten vermehrt, wobei besonders
die Patienten mit den Infarkten und den Carzinombegleiterkrankungen auf-
fielen. Es überwog bei einzelnen Kranken die Alpha 1, bei anderen die Alpha
2-Vermehrung. Die Betafraktion war bei den Patienten mit Leberbeteiligung
erhöht, bzw. an der oberen Grenze der Norm. Die BSR erwies sich bei den

2 Carzinom-Fällen als mittelhoch, bei den anderen normal bis leicht erhöht. Einen pathologischen Ausfall zeigten die Takata- und Thymolreaktion, während die Cadmiumprobe bei allen Patienten negativ ausfiel.

Wir haben also bei allen unseren Patienten mit dekompensierten Herzerkrankungen und Gammaglobulin-Vermehrung den Dysproteinämietyp III nach Riva.

Nach Konia k o w s k y ist die Stärke der Serumeiweißverschiebungen nicht von dem Schweregrad der Herzerkrankung abhängig. Die auch bei seinen Fällen zu beobachtende Alphaglobulinvermehrung sieht der Verfasser als einen Übergang zum nephrotischen Stadium an.

Fassen wir den Abschnitt zusammen, so konnten wir bei Kranken mit einem Herzleiden, wenn sich entsprechende Serumeiweißveränderungen fanden, folgendes nachweisen:

Gammaglobulinvermehrung stellten wir fest bei **kompensierten** Herzerkrankungen, wenn entzündliche Begleitkrankheiten vorlagen, dabei fand sich neben der Gammahyperglobulinämie eine Erhöhung der Alphafraktion, vorwiegend der Alpha 2 Komponente. Lag gleichzeitig eine Hepatopathie vor, so wurde eine Vermehrung der Alphaglobuline vermißt. **Dekompensierte** Herzkranken mit Begleitkrankheiten unterscheiden sich von den kompensierten mit Hypergammaglobulinämie durch eine Gesamteiweißverminderung und Hypalbuminämie. Hier beobachteten wir eher eine Alpha 1-Vermehrung, bei Leberparenchymschäden eine Beta-Vermehrung. Bei dekompensierten Herzleiden fanden wir auch Hypergammaglobulinämien ohne entzündliche Begleiterkrankungen, dabei zeigte sich neben einer Hypalbuminämie eine Alpha-, bei Vorliegen einer Leberschädigung eine Betaglobulinämie.

Es handelte sich bei unseren Patienten mit entzündlichen Prozessen in 5 Fällen um eine Endocarditis; damit erklärt sich die Vermehrung der Alpha 2-Fraktion.

Diese Globulinkomponente gibt uns nach W u h r m a n n wichtige Anhaltspunkte für die Aktivität der Entzündung. Der von uns bei dekompensierten entzündlichen Herzerkrankungen beobachtete Alpha 1-Anstieg kann den Ergebnissen W u h r m a n n s entsprechend auf einer akuten Leberstauung beruhen und wäre dann durch die Zunahme von Lipoproteiden im Alpha 1-Bereich bedingt. Desgleichen ist die Hypalbuminämie als Zeichen eines Leberparenchymschadens aufzufassen.

Es erhebt sich die Frage, ob es sich bei den dekompensierten Herzerkrankungen ohne Entzündungsprozesse um sogenannte Myocardosen handelte, bei denen sich die Herzschädigung erst auf der Basis einer Dysproteinämie und Paraproteinämie entwickelte. Dies kann jedoch bei unseren Fällen, die alle in schwer dekompensiertem Zustand zur Klinikaufnahme kamen, nicht sicher rückblickend entschieden werden. Man kann also annehmen, daß die Serumeiweißveränderungen als Folge der Begleiterkrankungen bzw. der durch die Herzinsuffizienz bedingten Schädigung der Leber anzusehen sind.

Für den Kliniker bedeutet also eine Gammaglobulinämie bei Herzkranken folgende Möglichkeiten, begleitender oder zugrundeliegender Vorgänge:

A. Liegt eine primäre Dysproteinämie vor, oder bedeutet das Herzleiden einen sekundären Prozeß im Sinne einer Myocardose

Die Erkrankungen, die auf dem Weg über eine Dysproteinämie zu einer Myocardose führen, sind nach W u h r m a n n :

- a) subakute und chronische Krankheiten der Leber, der Nieren und des Pankreas, besonders Lebercirrhosen und chronische Hepatitiden.
- b) komatöse Zustände (Coma diabeticum, uraemicum, hypochloricum, Addisonianum, hepaticum, paraproteinaemicum).
- c) chronische Magen-, Darm-Affektionen, Sprue, Hungerkrankheit, Mangelernährung.
- d) Infektionskrankheiten wie Diphtherie, Typhus abdominalis, Infektionen, Verbrennungen, Dermatosen.
- e) maligne Tumoren und Hämoblastosen besonders im fortgeschrittenen Stadium.
- f) hormonale Störungen, Hyperthyreosen, Hypothyreosen, Morbus Addison usw.
- g) toxische Stoffe wie Alkohol, Chloroform, Phosphor, Arsen usw.
- h) protrahierte Stoffwechselstörungen, großchirurgische Eingriffe, Schwangerschaft usw.

B. Handelt es sich bei kompensierten Herzkrankheiten um begleitende Entzündungsvorgänge, etwa am Endocard selbst

Hier ist die Vermehrung der Gammaglobuline als Ausdruck einer besonderen Reaktionslage des reticulo-endothelialen Systems bzw. des aktiven Mesenchyms anzusehen. Die Prognose ist bei chronischen Endocarditiden umso schlechter, je höher die Gammazacke bei der Erstuntersuchung erscheint.

C. Haben Dekompensationsfolgen durch die Beteiligung der Leber zur Dysproteinämie geführt

Durch elektrophoretische Untersuchungen ist es somit dem Kliniker möglich, die Folgen einer cardialen Rechtsdekompensation mit Leberstauung zu erfassen, wobei die Höhe der Gammaglobuline von dem Grad und der Dauer der Stauung in der Leber abhängt: dies ist wichtig für die Prognose und bei geplanten Herzoperationen ein Hinweis für irreperable Leberschäden.

3) Akute, subakute und chronische Entzündungsprozesse

I) Akute Erkrankungen

Im allgemeinen wird man bei akuten Erkrankungen Eiweißveränderungen im Sinne des Konstellationstypus I und II nach W u h r m a n n erwarten, bei denen die starke Zunahme der Gammaglobuline auf besondere immunisatorische Vorgänge hinweisen.

Bei 10 Patienten mit akuten Erkrankungen fanden wir Gammaglobulinwerte über 30 %.

a) Pneumonie

In der Literatur wird darauf hingewiesen, daß die Serumeiweißverschiebungen bei der Bronchopneumonie nicht so eindeutig stark sind als bei der Lobärpneumonie. Tatsächlich beobachteten wir bei unseren ausgewählten Patienten die eine Gammaglobulinämie hatten im Falle einer Bronchopneumonie eine geringere Alpha 1-Vermehrung als bei der Lobärpneumonie. Die Senkungsbeschleunigung war nicht so stark wie bei der Lobärpneumonie und betrug 54 mm in der 1. Stunde. Darüber hinaus zeigte auch das zelluläre Blutbild bei der Bronchopneumonie nicht diese schwere toxische Schädigung. Während bei der Lobärpneumonie eine sehr starke Linksverschiebung (53 % Stabkernige) bei einer Leukocytose von 17 400 mit stark toxischer Granulierung gefunden wurde, war bei der Bronchopneumonie außer einer Leukocytose von 12 400 keine schwerere Veränderung zu erkennen.

Die Flockungs- und Trübungsreaktionen wurden in diesen Fällen nicht überprüft; gemeinsam jedoch waren beiden Patienten die teils stark erhöhten Werte der Gammafraktion, wobei wiederum der Patient mit der Lobärpneumonie durch einen Anteil über 40 % auffiel.

Diese Befunde entsprechen damit dem Konstellationstyp der Spätstadien einer akuten Entzündung von **W u h r m a n n**.

Bei unserer Patientin mit der Lobärpneumonie handelte es sich um eine 69-jährige Kranke mit einer seit längerer Zeit bestehenden Herzinsuffizienz, die akut eine CO-Vergiftung erlitt. Die elektrophoretische Untersuchung wurde am 15. Krankheitstag durchgeführt.

Es erhebt sich somit die Frage, inwieweit diese Gammaglobulinämie mit dem entzündlichen Geschehen in Zusammenhang gebracht werden kann, da normalerweise bei Lobärpneumonien in der zweiten Krankheitswoche eine Rückbildungstendenz der erhöhten Globulinwerte zu beobachten ist. Vielleicht spielt die Herzinsuffizienz, die zu einer Leberstauung geführt haben kann, eine Rolle in der bleibenden Serumeiweißverschiebung.

b) Cystopyelitis, Pyelonephritis und infizierte Hydronephrose

Es werden hier auch Fälle mit entzündlichen Prozessen der harnableitenden Wege aufgeführt, bei denen sich die Entzündungsvorgänge im Serumeiweißbild deutlich widerspiegelten. Neben der Gammavermehrung und Albuminverminderung fand sich ein teilweise starker Gesamteiweißabfall. Entsprechend dem Entzündungskonstellationstyp war bei unseren 6 Fällen eine mittelstarke Alpha-erhöhung besonders der Alpha 1-Fraktion zu erkennen, was dem Dysproteinämietyp III von **R i v a** entspricht. Die Senkungsgeschwindigkeit ergab unterschiedliche Werte zwischen leichter und stärkerer Beschleunigung. Die Flockungs- und Trübungsreaktionen wiesen weitgehend pathologische Veränderungen auf. Das zelluläre Blutbild zeichnete sich durch teilweise erhöhte Leucocytenzahl

und ausgeprägte Linksverschiebung aus (bis 55 % Stabkernige). Es handelte sich bei diesen Patienten vorwiegend um ältere Kranke. Der Verlauf erstreckte sich bei 4 Patienten über mehrere Monate. Die Nierenfunktion war besonders bei der Hydronephrose deutlich eingeschränkt.

c) Colitis ulcerosa

Unserem Krankengut entnahmen wir zwei Fälle mit einer schweren Colitis ulcerosa, die eine Gammaglobulinämie bis 40 % aufwiesen. Gerade bei akut-entzündlichen Erkrankungen gibt uns das zelluläre Blutbild oft besseren Einblick in das Krankheitsgeschehen als die trägeren Eiweißverschiebungen. Es zeigte sich neben einer Leucocytose bis zu 12 800 eine starke Linksverschiebung im weißen Blutbild bei Reduzierung der Erythrocyten bis auf 2,46 Millionen. In unseren beiden Fällen kam jedoch die besondere Schwere der Krankheitsformen auch in den Serumeiweißverschiebungen auffallend zum Ausdruck. Wir beobachteten bei ihnen eine Abnahme des Gesamteiweißes auf die Hälfte des Normalwertes. Wesentlich war die Zunahme der Alphafraktion, besonders der Alpha 2-Globuline; bei einem Fall war auch die Betafraktion mäßig erhöht. Die Flockungs- und Trübungsreaktionen waren alle positiv. Die erhebliche Verminderung des Gesamteiweißes beruht auf dem Verlust von Blut und Eiweiß durch den Darm. So gibt dem Kliniker der Gesamteiweißwert und der Anstieg der Gammaglobulinfraktion einen Einblick in den jeweiligen humoralen Zustand und erlaubt prognostische Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf.

II) Subakut-chronische Erkrankungen

Die Bluteiweiße zeigen bei chronischen Entzündungsprozessen deutlich an, wie weit Krankheitsvorgänge zur Allgemeinerkrankung geworden sind und den gesamten Organismus in die Abwehrvorgänge einbezogen haben.

a) Tuberkulose

Die Beurteilung einer Dysproteinämie bei der Tuberkulose muß in Betracht ziehen, daß bei tuberkulösen Prozessen häufig eine Mitbeteiligung der Leber infolge toxischer Zellschädigung vorliegt (W u h r m a n n).

Grundsätzlich sind bei der Tuberkulose zwei Reaktionsformen nach Virulenz und Abwehrlage zu unterscheiden, die auch in verschiedenartigen Eiweißverschiebungen zum Ausdruck kommen. So ist die produktiv-cirrhotische Tuberkulose durch eine alleinige Gammaglobulinzunahme gekennzeichnet, im Gegensatz zu den akut-exsudativen Prozessen, bei denen vor allem die Alphafraktion eine Vermehrung zeigt (F e l d n e r). Bei der tuberkulösen Meningitis soll nach E w e r b e c k vor allem eine Alpha 1- und mäßige Betaglobulinämie auffallend sein.

Bei unseren ausgewählten 7 Patienten waren zwei Fälle mit einer cirrhotischen Spitzentuberkulose, die aber als Begleiterscheinung polyarthritische Schübe aufwiesen. Nur durch diese Begleitkrankheit konnte der hohe Alpha- bzw.

Alpha 2-Gehalt des Serums erklärt werden. Auch das vermehrte Gammaglobulin ist die häufige Beobachtung chronisch-rheumatischer Entzündungen.

Bei den übrigen Fällen handelte es sich um exsudative Prozesse, wobei die Alpha- und Gammaglobulinvermehrung besonders ausgeprägt war. Bei fünf Patienten zeigte auch die Betafraktion erhöhte Werte, wie auch von Kautzsch beschrieben. Obwohl die Blutsenkung, die Leucocyten und die Temperatur bei der Mehrzahl der Patienten das Vorhandensein exsudativer Prozesse bekräftigte, war die Cadmiumreaktion vorwiegend negativ. Die Takatareaktion, die einen Hinweis auf eine starke Gammaglobulinvermehrung und damit auf eine stärkere Beteiligung des RHS gibt, fiel bei allen unseren Patienten positiv aus. Die Thymolprobe zeigte bei 5 Patienten einen positiven Ausfall.

Unsere Fälle demonstrieren, daß auch bei der Tuberkulose, nicht nur wenn sie durch rheumatische Prozesse kompliziert sind, durch den subakut-chronischen Prozeß, je nach Abwehrlage des RHS eine deutliche Zunahme der Gammaglobuline zeigen, entsprechend dem Konstellationstyp. Für den Kliniker ist also bei der Tuberkulose die Vermehrung der Gammaglobulinfraktion ein Hinweis auf die Reaktionslage des Organismus.

b) Morbus Boeck

Bei dieser Krankheitsform, die eine exquisit chronische Erkrankung darstellt, findet sich nach R i v a eine ausgesprochene Dysproteinämie vom Typ I vor, die sehr oft mit einer Hyperproteinämie (W u h r m a n n) einhergeht. Die Blutsenkung ist durch mäßige bis starke Zunahme gekennzeichnet.

Wir verfügen über einen Fall, bei dem eine Vermehrung der Gammafraktion über 30 % (Dysproteinämietyp I) mit nur leicht erhöhter Senkungsbeschleunigung und normalem Gesamteiweißgehalt festzustellen waren. Die Takata- und Thymolreaktionen wiesen, dem Wuhrmannschen Konstellationstyp entsprechend, pathologische Werte auf, während die Cadmiumprobe negativ reagierte.

c) Aktinomykose

Wir berichten hier über einen 55-jährigen Patienten, der wegen Schmerzen im Thoraxbereich zur Untersuchung kam und bei dem sich röntgenologisch eine Verschattung über der Lunge zeigte. Nach einem Jahr traten multiple eitrige Infiltrate der Haut auf. Es bestand kein Zweifel an der Diagnose Aktinomykose. Das elektrophoretische Bild ergab nach W u h r m a n n die Reaktionskonstellation eines chronisch-entzündlichen Prozesses. Neben einer Alpha- und Betavermehrung war der hohe Gammaglobulingehalt auffallend. Die Cadmiumreaktion zeigte negativen Wert, was durch die Zunahme der Betafraktion erklärt werden kann. Thymol- und Takataprobe ergaben einen pathologischen Befund, das Weltmannsche Koagulationsband war verschleiert. Das zelluläre Blutbild wies eine starke Leucocytose (12 900) bei starker Linksverschiebung und Minderung der Erythrocyten auf, während die Blutsenkung bei zweimaliger Kontrolle stark erhöhte Werte erreichte.

Der chronische Entzündungsprozeß mit seinen einsetzenden immunisatorischen Vorgängen kommt in dem jeweiligen Eiweißbild zum Ausdruck.

d) Mesoarthritis luica

Nach den Angaben verschiedener Autoren finden sich bei der Lues (mit positiver Wassermann-Reaktion) ähnliche Serumeiweißverschiebungen wie bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen. K a r t e konnte jedoch auch bei Wassermann-negativen Luetikern Serumeiweißverschiebungen (28 %) feststellen. Unserem Krankengut entnahmen wir einen Patienten mit einer über 30 % gelegenen Gammaglobulinvermehrung, bei dem sowohl die Wassermann-, als auch die Nebenreaktionen einen positiven Ausschlag boten. Die Gammaglobulinfraktion wies bei normalen Werten der anderen Globulinfraktionen und mäßiger Hypoproteinämie einen Wert von 34,8 % relativ auf; dies entspricht dem Dysproteinämietyp I von R i v a. Der Gesamteiweißgehalt war wie in der Literatur beschrieben mäßig erhöht, der Alphasgehalt normal. Einluetischer Befall anderer Organe konnte bei unserem Patienten nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß wir **bei akuten und chronischen Entzündungsprozessen** verschiedener Ursache deutliche Gammaglobulinanstiege beobachten konnten, wobei bei allen akuten Entzündungsprozessen zugleich eine Zunahme der Alphaglobuline charakteristisch war, wie im Schrifttum bekannt ist. Bei den Patienten mit subakut-chronischen Erkrankungen sahen wir neben einer geringeren Alphavermehrung eine gleichzeitige Erhöhung der Betafraktion. Die über 30 % liegende Gammaglobulinvermehrung aller ausgewählten Fälle muß auf ein betontes reaktiv proliferatives Verhalten des gesamten RHS bezogen werden und gibt eine starke Mobilisation der Abwehr wieder als Ausdruck einer deutlichen Allgemeinerkrankung. Die zum Teil durchgeführten Elektrophoresekontrolluntersuchungen zeigten bei Eintritt einer Besserung des Krankheitsgeschehens durch entsprechende Therapie ein Absinken der Globulinfraktion bei Anstieg der Albumine.

4) Rheumatische Erkrankungen und andere Kollagenosen

Beim rheumatischen Formenkreis finden wir oft sehr starke Eiweißverschiebungen. Als Kollagenosen wird nach K l e m p e r e r eine Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, welche neben dem **Gelenkrheumatismus** Affektionen umfaßt, die mit dem rheumatischen Formenkreis als verwandt angesehen werden können. Es handelt sich hier um den *Lupus erythematosus disseminatus*, die *Sklerodermia generalisata*, die *Dermatomyositis* und die *Periarteriitis nodosa*. Diese Erkrankungsarten zeigen sehr häufig gleichfalls starke Eiweißverschiebungen mit besonderem Anstieg der Gammaglobuline.

Fälle mit einem über 30 % liegenden Gammaglobulinwert fanden wir an folgenden Beispielen der einzelnen Gruppen:

a) Polyarthritis

Unserem Krankengut entnahmen wir insgesamt 8 Patienten, die an einer chronischen Polyarthritis litten und die eine Gammahyperglobulinämie über 30 % aufwiesen. Der Gammaglobulingehalt schwankte zwischen 30—40 %, wobei allerdings die Mehrzahl der Patienten nur eine Erhöhung bis 35 % zeigte. Der Alpha 2-Fraktion entsprechend, die bei allen Patienten vermehrt war, dürfte es sich vorwiegend um Polyarthritiker handeln, die wiederholt entzündliche Schübe durchmachten. Während die Alpha 1-Fraktion bei fast allen Patienten erhöht war, beobachtete man bei nur 50 % der Fälle eine Betahyperglobulinämie. Als weiterer Ausdruck einer starken Dysproteinämie war der mittlere bis hohe Wert der Blutsenkungsgeschwindigkeit anzusehen. Das Gesamteiweiß zeigte entgegen den Befunden anderer Autoren bei 50 % der Patienten eine Verminderung und nur bei 25 % eine Vermehrung. Die Thymolreaktion wies bei fast allen pathologische Werte auf, die Cadmiumreaktion verhielt sich schwankend. Die angeführten Fälle sind ihrem hohen Gammaglobulingehalt und ihrer allgemein nicht markanten Alpha- und Betaglobulinvermehrung entsprechend, eher einem subakut-protrahierten als einem akuten Verlauf zuzuordnen. Die teilweise erhöhte Alpha 2-Fraktion spricht für das Vorhandensein akuter Schübe. Akute Schübe einer chronischen Polyarthritis haben das gleiche Eiweißbild wie primär akute Polyarthritiden. Es kann daher nur der gesamte klinische Ablauf einer Erkrankung für die Beurteilung entscheidend sein.

b) Felty-Syndrom

Das Felty-Syndrom, das in den rheumatischen Formenkreis einzugliedern ist, gleicht weitgehend der bei Kindern vorkommenden Stillschen Erkrankung. Dabei stehen im Vordergrund Gelenkveränderungen, wie sie bei der primär chronischen Polyarthritis anzutreffen sind; jedoch ist darüber hinaus eine Milzschwellung zu beobachten, die für die Veränderungen des Blutbildes (Markhemmung) verantwortlich gemacht werden kann.

Bei einer 30-jährigen Patientin, die über Gelenkschmerzen an den oberen und unteren Extremitäten klagte und eine deutliche Splenomegalie bei gleichzeitiger Hepatopathie aufwies, wurde auf Grund des klinischen Befundes die Diagnose Felty-Syndrom gestellt. Die Symptome des Hypersplenismus waren wechselnd ausgeprägt. Die splenogene Markhemmung erstreckte sich allerdings nur auf die roten Blutkörperchen, während eine ausgesprochen anhaltende Leucopenie nicht nachweisbar war, ebenso wenig eine Thrombopenie. Die Dysproteinämie war charakterisiert durch eine pathologische Takata- und Thymolreaktion als auch durch eine stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (67/100). Im Elektrophoresediagramm fand sich eine auffallende Gammaglobulinvermehrung ohne Erhöhung der übrigen Globulinfraktionen, sowie eine starke Hypalbuminämie bei gleichzeitigem Bestehen einer Hyperproteinämie. Unter Cortisontherapie konnte eine weitgehende Besserung erreicht werden. Die Eiweißverschiebungen entsprechen dem Dysproteinämietyp I und stimmen mit den Ergebnissen von R i v a überein.

c) Sklerodermia generalisata

Bei der Sklerodermie kommt es zu einer weitgehend generalisierten derbfaserigen Verdichtung des Bindegewebes, die letztlich zur Umbildung der Haut in einen starren Panzer führt. Diese Veränderungen bleiben nicht nur auf die äußere Haut beschränkt, sondern greifen auch auf den Verdauungstraktus über, was schließlich zu einer Kachexie führt. Neben diesem Erscheinungsbild finden sich sehr häufig ein Hypogonitismus, Raynaudsche Gefäßstörungen und Schwund der Knochensubstanz in den Endphalangen. Sehr oft tritt auch eine zystische Lungenfibrose in Erscheinung und es ist nicht selten, daß dieses Krankheitsbild mit polyarthritischen Beschwerden einhergeht.

Es kam eine 51-jährige Patientin zur Untersuchung, die seit einem Jahr eine zunehmende Kraftlosigkeit, sowie Schmerzen in den Armen verspürte, die in letzter Zeit auch auf die Beine übergegriffen hatten. Weiterhin war der Patientin eine Bewegungseinschränkung und Versteifung in den Gelenken aufgefallen. Bei der Untersuchung zeigte sich die Haut stark pigmentiert, deutlich gespannt, glänzend, teilweise verdickt und atrophisch. Im Bereich der Wirbelsäule waren schwere osteochondritische und degenerative Veränderungen zu finden. Hinsichtlich des Serumeiweißbildes war die Vermehrung der Gamma- und Alpha-globuline, wie es dem Dysproteinämietyp III nach R i v a entspricht und auch von den verschiedenen anderen Autoren bestätigt wird, hervorstechend. Die Trübungsreaktionen ergaben negativen, die Takataprobe positiven Wert bei einer mittelhohen Blutsenkungsgeschwindigkeit.

d) Libman Sacks Syndrom

Es handelte sich um eine 32-jährige Patientin, die seit einigen Monaten an multiplen Gelenkschwellungen und Schmerzen an den Gelenken erkrankt war. Kurz vor ihrer Aufnahme in die Klinik litt sie an zunehmender Atemnot und Müdigkeit, die sich bis zu Erschöpfungszuständen steigerten. Bei der klinischen Untersuchung fand sich neben einer abakteriellen Endo-Myocarditis und Nephritis ein mäßiger Ascites und ein mittlerer Pleuraerguß. Im Laufe der Beobachtung stellte sich eine zunehmende Anämie ein; die Blutkultur fiel bei mehrmaliger Kontrolle stets negativ aus. Die Kälteagglutination war mit einem Titer 1 : 256 erhöht, der Coombstest dreifach positiv, so daß eine hämolytische Anämie mit inkompletter Antikörperbildung angenommen werden mußte. Der positive Ausfall der Wassermann- und Nebenreaktionen war nicht als spezifisch anzusehen, da der Nelson-Test negativ ausfiel. Die Blutsenkung zeigte eine enorme Beschleunigung, die Takata- und Thymolreaktion einen pathologischen, die Cadmiumprobe einen negativen Ausfall. Außer einer alleinigen Gamma-globulinvermehrung, die auf eine starke Beanspruchung des RHS hindeutet, fand sich keine Besonderheit in der Globulinfraktion. Dieser elektrophoretische Befund wird auch durch R i v a bestätigt.

e) Periarteriitis nodosa

Wir führen hier einen Patienten an, der seit einigen Wochen an Verdauungsstörungen, Schwellungen an beiden Armen und Beinen, sowie an Kraftlosigkeit

und Parästhesien litt. Die klinische Untersuchung ergab eine Periarteriitis nodosa bei gleichzeitigem Vorliegen einer hämorrhagischen Nephritis. Neben fieberhaften Temperaturen war vor allem eine sehr starke Leucocytose (26 200) auffallend. Die Senkung zeigte erhöhte Werte und die Flockungsreaktion fiel positiv aus. Die Elektrophorese ergab Befunde, wie sie von R i v a beschrieben werden. Wir beobachteten neben einer ausgeprägten Gammahyperglobulinämie auch eine Vermehrung der Alphaglobuline bei einem Betagehalt an der oberen Grenze der Norm (Dysproteinämietyp III), desgleichen eine schwere Hypalbuminämie bei geringer Hypoproteinämie.

Nach achtwöchentlicher Kontrolluntersuchung der Elektrophorese hatte sich die Gammaglobulinämie auf 30,5 %, die Alpha Vermehrung auf 17,2 % bei Anstieg der Albumine auf 34,5 % gebessert. Dies spricht für einen Wechsel in der Resistenz des Organismus, falls die Virulenz eines Erregers nicht in Frage kommen kann (Albertini).

Das Wesen der Kollagenosen, bes. des Rheumatismus, ist in dem andersartigen Verhalten des Organismus begründet, so daß E d e n s von einer „Auslesekrankheit“ sprach, im Sinne eines besonderen immunologischen Reaktionsvermögens des Trägers, das nach Art und Grad verschieden ist. Als Voraussetzung geht der Kontakt mit einem bakteriellen Infekt voraus. Im Rahmen der Auseinandersetzung mit dem Infekt entsteht eine faßbare Dysproteinämie, die mit Ursache der im Beginn der rheumatischen Entzündung stehenden Permeabilitätsänderung sein kann. Gleichzeitig setzt ein gegen Gewebe gerichteter immunologischer Sekundärvorgang ein, der die Chronizität bewirkt und mit Zunahme der Gammaglobuline einhergeht, zu einer Zeit, in der die Antikörper gegen bakterielle Antigene sich eben zurückbilden oder zurückgebildet haben (V o r l a e n d e r und M i e s c h e r).

Der rheumatische Prozeß wird in diesem wichtigen Stadium der Gewebsantikörperbildung gleichsam autonom. Zu den wichtigen klinischen Nachweisen gehört die Dysproteinämie mit deutlicher Steigerung der Gammaglobuline.

Zusammenfassend stellten wir bei den **Kollagenosen** fest, daß bei allen ausgewählten Patienten eine Alpha- und Gammavermehrung erkenntlich war, mit Ausnahme des Felty- und Libman Sacks Syndroms, die beide eine alleinige Gammavermehrung aufwiesen. 50 % der chronischen Polyarthritiker ließen außerdem eine Erhöhung der Alphafraktion erkennen. Inwieweit der zu beobachtende Albuminverlust durch Abwanderung in das Gewebe oder nur nach dem Gesetz des einseitig inversen Regulierungsmechanismus durch die Zunahme der Gammaglobuline bedingt ist, kann nicht entschieden werden. Gemäß der starken Gammahyperglobulinämie muß man annehmen, daß es sich um den Typ der schweren Entzündung handelt und daß die Erhöhung der Gammafraktion durch immunologische Vorgänge, die gegen Gewebe gerichtet sind, im Rahmen einer gesteigerten Aktivität des RHS angesehen werden müssen. Sehr häufig gehen diese Fälle auch mit einer Vermehrung der reticulären Plasmazellen einher, die Beziehungen zu den Antikörpern aufweisen. Durch diese plasmazelluläre Reaktion kommt es zu einer Hyperplasie der dem reticuloendo-

thelialen System zugehörigen Organe, wie z. B. beim Felty oder Libman Sacks Syndrom. Als weitere serologische Befunde finden wir die blockierenden Antikörper.

Die elektrophoretische Serumeiweißanalyse gibt uns also auch hier durch wiederholte Kontrolluntersuchungen Aufschluß über die Chronizität, Prognose und eventuelle Ausheilungstendenz. In Ergänzung können andere serologische Tests wie das CRP herangezogen werden.

5) Verschiedene andere Erkrankungen mit einem Gammaglobulinwert über 30 %

a) Spruesyndrom

Nach W u h r m a n n findet sich bei diesem Krankheitsgeschehen neben einer ausgeprägten Hypoproteinämie eine Alpha- und Gammaglobulinvermehrung. R i v a kommt auf Grund seiner Auswertung von 10 Elektrophoresedigrammen zu dem Ergebnis, daß es sowohl Fälle mit einer alleinigen Gammaglobulinerhöhung, als auch solche mit alleiniger Alphavermehrung gibt. Darüber hinaus kommen Sprueerkrankungen mit Alpha- und Gammaglobulinämie, seltener jedoch mit alleiniger Betaglobulinämie vor. Bei einem Patienten, der sich in unserem Krankengut fand, stellten wir nur eine Erhöhung der Gammaglobuline, bei normalen Werten der anderen Globulinunterfraktionen und vermindertem Albumin- und Gesamteiweiß fest. Die Blutsenkung war im Normalbereich, worauf auch R i v a bei den meisten seiner Fälle hinweist. Bei negativer Cadmiumreaktion reagierte die Thymol- und Takataprobe pathologisch. Zu erwähnen ist noch, daß bei dem Patienten eine Splenomegalie vorlag. In diesem Fall drückte das Eiweißbild zwar einen Gesamteiweißverlust aus. Das hepatolienale Syndrom hat hier das humorale Eiweißbild mitbestimmt.

b) Whipplesche Erkrankung

Diese Erkrankung beginnt oft mit rheumatischen Beschwerden in den Gelenken. Im Vordergrund stehen jedoch abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen und Blutdrucksenkung. An den inneren Organen fällt bei schwerer Erkrankung eine allgemeine Atrophie und Sklerose auf. Außerdem kommt es zu petechialen Darmblutungen und Durchfallsneigung, sowie zu Entzündungsvorgängen der Mesenterialgefäße.

Wir berichten hier über einen Patienten, der seit etwa einem halben Jahr über heftige Schmerzen im Oberbauch mit Ausstrahlungen in den Rücken klagte. Es war des öfteren zu Erbrechen einer grünlichen Flüssigkeit gekommen. Da bei der klinischen Untersuchung ein Tumor im Nabelbereich getastet und gleichzeitig eine erhöhte Blutsenkung festgestellt wurde, bestand der Verdacht auf einen malignen Prozeß, weshalb eine Probelaparatomie durchgeführt wurde. Bei der Operation zeigte sich ein Tumor, retroperitoneal gelegen, der auf die ganze Mesenterialwurzel des Dünndarmes übergegriffen hatte.

Die histologische Untersuchung erbrachte keinen Anhalt für eine maligne Erkrankung, sondern verstärkte den Verdacht auf eine Lipoidstoffwechsel-

störung, die entsprechend der Ätiologie und Pathogenese als Whipple'sche Erkrankung angesehen wurde. Untersuchungen im Salzhauhalt und des Cholesterinblutspiegels zeigten keine pathologischen Werte.

Die elektrophoretische Untersuchung ergab einen Hinweis auf schwere Eiweißveränderungen im Blutserum (Dysproteinämietyp III). So fand sich neben einer Gammahyperglobulinämie auch eine starke Vermehrung der Alphaglobuline bei erheblicher Hypalbuminämie. Die Betafraktion und das Gesamteiweiß bewegten sich in normalen Grenzen, die Thymol- und Cadmiumuntersuchung fiel negativ, die Takatareaktion positiv aus. Das zelluläre Blutbild bot eine Leucocytose (12 000) und eine leichte Anämie.

In beiden Fällen liegt ein Syndrom mit chronischen Resorptionsstörungen vor, wobei Eiweißverluste neben anderen Magenresorptionsstörungen (Vitamine, Fe usw.) zu erwarten sind. Die starke Gammaglobulinzunahme läßt den Schluß auf chronische Entzündungsvorgänge zu. Im Falle des Spruesyndroms finden wir auch die große Milz, im Falle des Whipple eine Lipogranulomatose der Dünndarmmukosa und eine Eisenmangelanämie.

c) Nephropathie

Es kommen hier drei Fälle in unserer Auswahl zur Beschreibung, bei denen es sich um eine akute Glomerulonephritis (zwei Fälle) und um eine subchronische Glomerulonephritis handelte.

Alle diese Patienten zeigten die typischen klinischen Symptome, wie Blutdrucksteigerung, Albuminurie, Erythrocyturie und Oedeme. Ätiologisch spielten infektiöse Prozesse, vor allem der Tonsillen, eine Rolle. Die Serumeiweißverschiebungen, die deutlich auf entzündliche Vorgänge hinwiesen, zeigten zwischen akuter und subchronischer Glomerulonephritis keinerlei Unterschiede. Allen Patienten war neben einer Gammaglobulinvermehrung eine Alpha-globulinämie bei normalem Betagehalt eigen (Dysproteinämietyp III). Während andere Autoren einen normalen Gesamteiweißgehalt vorfanden, lag bei unseren drei Patienten eine mäßige Hypoproteinämie vor. Die Flockungs- und Trübungsreaktionen fielen überwiegend positiv aus und die BSR erreichte mittlere Werte in der ersten Stunde.

Bei Nierenkrankheiten im Sinne der Nephritis wird die Dysproteinämie in erster Linie durch den Grad des begleitenden nephritischen Syndroms bestimmt. Bei der reinen Glomerulonephritis werden aber auch chronische Entzündungszeichen mit Zunahme der Gammaglobuline wie in unserem Beispiel festgestellt. Oft ist die begleitende Tonsillitis mit Ursache der chronischen Entzündung, auch begleitende Hepatopathien werden oft beobachtet, die nach W u h r m a n n offenbar mit dem chronisch entzündlichen Nierenprozeß in direktem Zusammenhang stehen.

d) Multiple Sklerose

Über Serumeiweißveränderungen bei neurologischen Erkrankungen sind bisher in der Literatur nur wenige Angaben zu finden. Während W u h r m a n n bei

der Multiplen Sklerose auf eine Gammaglobulinvermehrung hinweist, fand R i v a vorwiegend eine Erhöhung der Alpha- und Gammafraktion.

Bei unserem Patienten mit einer Multiplen Sklerose fand sich neben der Gammahyperglobulinämie eine ausgesprochene Alphavermehrung, vorwiegend der Alpha 2-Fraktion, bei normalem Betagehalt. Die Hypalbuminämie war besonders auffallend und das Gesamteiweißbild zeigte eine geringe Verminderung. Dies entspricht dem Dysproteinämietyp III. Die Trübungs- und Flockungsreaktionen bei diesem Patienten, der schon 11 Jahre unter dieser Krankheit litt, waren negativ. Entsprechend den Serumeiweißverschiebungen handelt es sich bei der Multiplen Sklerose um eine Erkrankung des gesamten Organismus, zumindest aber um eine Erkrankung, die den ganzen Körper in Mitleidenschaft zieht. V o l k und S a i f e r weisen ebenfalls darauf hin, daß man die Gammaglobulinerhöhung im Serum besonders bei langjährigen Kranken findet und sie nehmen an, daß die Serumveränderungen nach den Verschiebungen der Liquorproteine auftreten würden.

6) Erkrankungen des haematopoetischen Systems, einschließlich der echten Reticulosen

Bei den Blutkrankheiten richten wir uns primär nach dem Befund des zellulären Blutbildes; Eiweißverschiebungen geben aber weitere Hinweise zum klinischen Bild. Die Entstehung der Gammaglobuline in Zellen, die dem RHS angehören, sind hier von besonderer Bedeutung, weil wir bei vielen Blutkrankheiten eine starke Mitbeteiligung des RHS erwarten, die man im zellulären Blutbild nur unvollständig oder gar nicht nachweisen kann.

a) Perniciöse Anämie

Unter den Patienten mit perniziöser Anämie in der untersuchten Zeitspanne fand sich nur ein Fall, der eine über 30% liegende Gammafraktion aufwies. Anamnestisch ergaben sich bei der Patientin ein zunehmender Gewichtsverlust und Zeichen einer Anämie, wie Atemnot und Druckgefühl über der Brust. Bei der Untersuchung des Blutes zeigte sich ein normaler Reticulocytenwert (6‰) bei einem Hb von 52%, eine Erythrocytenzahl von 2,2 Millionen und ein normaler Leucocytengehalt. Der Färbeindex (1.18) wies auf das Vorliegen einer hyperchromen Anämie hin. Die Blutsenkung war mit 70/103 stark erhöht, die Cadmiumreaktion negativ und die Thymolprobe leicht pathologisch.

Eine Milz- oder Leberschwellung konnte nicht nachgewiesen werden. Am Magen fand sich röntgenologisch kein Anhalt für organische Veränderungen. Bei der nun durchgeführten Sternalpunktion zeigte sich eine stark gesteigerte Erythropoese bei Vorhandensein von Megaloblastennestern. Normoblasten konnten relativ wenig beobachtet werden. Im Elektrophoresediagramm dieser Patientin fiel besonders die Gammahyperglobulinämie von 31,2% relativ auf. Außerdem bestand eine mäßige Alpha- und geringe Betaerhöhung, sowie eine leichte Hyperproteinämie und Hypalbuminämie. Dieser Befund entsprach somit dem Dysproteinämietyp III nach R i v a.

W u h r m a n n weist darauf hin, daß eine Zunahme der Gammaglobuline bei der perniziösen Anämie häufig anzutreffen ist. Die Eiweißverschiebungen gehen dabei der Blutsenkungsbeschleunigung parallel. Die Dysproteinämie bessert sich zugleich mit dem zellulären Befund nach der Therapie. Bleiben aber nach erfolgreicher Therapie persistierende, deutlich erhöhte Blutsenkungswerte bzw. eine Dysproteinämie, so liegen Komplikationen, besonders Lebercirrhose und Magencarcinom usw. vor.

b) Aplastische Anämie

Unter einer aplastischen Anämie versteht man eine therapieresistente, progressiv, letal verlaufende Anämie, die sich durch das vollständige Fehlen von Regenerationserscheinungen und außerordentliche Zellarmut des Knochenmarkes auszeichnet. Der Schwund des Zellmarkes kann entstehen:

1. durch herdförmige Zerstörung von Markbezirken, oder Ausfall der blutbildenden Funktion, d. h. also direkt im Mark angreifende Schädigungen (Infektiöse Prozesse, chemisch toxische und physikalische Einwirkungen).
2. Durch Beeinträchtigung der Zellausreifung.
3. Durch Einwachsen von Tumorgewebe, oder Verdrängung des normalen Marks bei Leukosen, Markreticulosen und Fibrosen.

Bei der Sternalpunktion findet man sehr häufig nur reines Fettmark mit spärlich myeloischen Zellen, in anderen Fällen dagegen reichlich reticuläre Elemente, insbesondere lymphoide und auch plasmocytäre Reticulumzellen, sowie Vermehrung der Lymphocyten, Fibrocyten und Gewebsmastzellen.

R o h r unterscheidet zwischen folgenden Markstrukturen:

1. Fetthyperplasie (bei Röntgenbestrahlung, Cirrhosen, schweren Infekten).
2. Myeloische Hyperplasie mit Vermehrung der unreifen, myeloischen Formen und Erythroblasten (Hepatolineale Affektion).
3. Retikulohistiocytäre Hyperplasie mit Vermehrung des lymphoiden Retikulums, der Lymphocyten bei gleichzeitigem Schwund des Markparenchyms (infektiöse Prozesse und bei unbekannter Ursache).

4. Retikulo fibröse Hyperplasie (Myelofibrose, Myelosklerose, Retikulo fibröse). Bei Bestehen eines Milztumors sind innige Beziehungen zu gewissen Retikulosen, wie der Megakaryocytenleukämie und der Myelo- bzw. Osteomyelosklerose zu beobachten. Im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen kann das Bluteiweißbild wichtige Hinweise geben.

Das Krankheitsgeschehen unseres 63-jährigen Patienten mit alleiniger Gammahyperglobulinämie muß nach R o h r in die Gruppe 3 mit RHS-Hyperplasie eingereiht werden.

Unser Kranker hatte seit drei Jahren unter starker Atemnot gelitten und seit einem Jahr stellten sich starke Müdigkeits- und Erschöpfungszustände ein. Die Zeichen einer ausgeprägten Anämie der Haut und der Schleimhäute waren bei der Inspektion aufgefallen. Das Blutbild wies bei der Erstuntersuchung eine

hochgradige Anämie mit 30% Hämoglobin, 1,71 Millionen Erythrocyten, 4900 Leucocyten, sowie Linksverschiebung und Lymphocytose (60%) auf. Die Zahl der Thrombocyten betrug 104 440, die Senkung war mit 100/142 auffallend beschleunigt, die Temperatur subfebril.

Bei der Untersuchung fand sich kein Anhalt für organische Veränderungen im Magen- Darmbereich; auch die Leber und Milz waren nicht vergrößert. Knochenprozesse konnten röntgenologisch nicht nachgewiesen werden. Der Patient verhielt sich auf die Behandlung mit Campolon, Vitamin B 12 und wiederholten Bluttransfusionen absolut resistent und das Allgemeinbefinden verschlechterte sich zusehends. Bei der durchgeführten Sternalpunktion fand sich eine stark gesteigerte Erythropoese bei Reifungshemmung der Granulopoese.

Außerdem konnten massenhaft Retikulumzellen nachgewiesen werden. Die Elektrophorese zeigte eine leichte Hyperproteinämie, die Gammaglobuline waren auf 31% erhöht, die Alpha- und Betaglobuline normal. Von den S.L.-Reaktionen fielen die Takata- und Thymolprobe pathologisch aus. Hämolytische Vorgänge wurden nicht beobachtet. Der Patient verstarb an einer schweren Thrombose, die Sektion wurde verweigert.

Bei diesem Fall dürfte es durch die Hyperplasie des Retikulums die sich durch das massenhafte Auftreten von Retikulumzellen im Knochenmark, sowie durch die Dysproteinämie feststellen ließ, zur Ausbildung der aplastischen Anämie gekommen sein. Ob ein chronischer Infekt mit Knochenmarkerschrumpfung oder eine Markverdrängung durch retikuläre Hyperplasie vorliegt, ist nicht sicher zu entscheiden.

c) Erworbene hämolytische Anämie

Bei den erworbenen hämolytischen Anämien kann man dem Verlauf nach zwischen akuten, subakuten und chronischen Formen unterscheiden. Nach dem Vorgang der Hämolyse kann man hämolytische Anämien durch

1. Wärmeautoantikörper
2. Kälteantikörper
3. paroxysmale Kältehämoglobinurie

unterscheiden. Die exakte immunhämatologische Untersuchung läßt die Unterteilung in diese Gruppen zu.

Wir möchten in diesem Rahmen auf den Fall einer erworbenen, subakuten hämolytischen Anämie näher eingehen. Diese Form der hämolytischen Anämie wurde von C. M a i e r nach L o u t i benannt, der erstmals 1946 das Vorliegen von bestimmten unvollständigen Antikörpern nachgewiesen hat. Bei diesen Antikörpern handelt es sich um sogenannte „Glutinine“, die durch den Coombstest erkannt werden können.

Bei dem von uns beobachteten Fall handelt es sich um eine 55 jährige Patientin, die mit einer makrocytären, hämolytischen Anämie bei bestehender Splenomegalie und enorm hoher Senkung (120/127) zur stationären Aufnahme kam.

Die durchgeführte WAR-Reaktion fiel positiv aus (nach Schmidt haben wir es bei dieser Probe nicht mit einer Reaktion eines Spirochätenantikörpers mit einem spezifischen Antigen, sondern vielmehr eines Lipoidautoantikörpers mit einem Cardiolipin-Cholesterin-Lecithingemisch zu tun. Dieser Lipoidautoantikörper wird als Wassermannreagin bezeichnet. Es handelt sich dabei um einen großmolekularen Eiweißkörper im Globulinbereich, dessen Abtrennung von den anderen Eiweißkörpern mit Hilfe der Ultrazentrifuge gelang). In der Folgezeit traten immer wieder hochfieberhafte hämolytische Krisen mit zeitweise hämolytischem Ikterus und deutlicher Vergrößerung der Leber auf. Schließlich konnten auch entzündliche Ergüsse in den Körperhöhlen (Peritoneum, Pericard und Pleura) festgestellt werden, die sich nach entsprechender Therapie wieder zurückbildeten. Bei der von uns durchgeführten Splenektomie (1150 gr) ergab sich histologisch das Bild einer Fibroadenie mit Wucherung der retothelialen und sinusoiden Zellen und starker Kalkeiseninkrustation. Die Splenektomie hatte jedoch keinen Einfluß auf die bestehende hämolytische Anämie. Anschließend an die Milzexstirpation kam es zu einer sehr starken Leucocytose mit Linksverschiebung und zeitweisem Überwiegen der Lymphocyten (50—60%) und der Monocyten (20%). Im Sternalmark waren vorwiegend lymphoide Retikulumzellen (144%) festzustellen. Alle S.L.-Reaktionen waren während der Beobachtungszeit stets stark pathologisch, das Elektrophoresebild ergab eine erhebliche Dysproteinämie. Bei einem Albumingehalt von 35,3% waren die Gammaglobuline auf 35,7% erhöht, die Alphafraktion zeigte eine leichte Steigerung. Der Dirr-Test fiel negativ aus; der Coombs-Test als Nachweis incompletter Antikörper trat stark positiv auf. Trotz intensiver Therapie mit ACTH, Cortison und anfänglichen Lostgaben konnten nur zeitweise Besserungen des Befindens erzielt werden. Schließlich kam es infolge zunehmender Hypoproteinämie zu massiver Ödemneigung am ganzen Körper und zu hepatischem Ikterus. Im Blutbild konnte zuletzt eine enorme Leucocytose von 43700 Zellen beobachtet werden. Bei der Obduktion fand sich eine ausgeprägte Hyperplasie des Knochenmark-Retikulums. Die Lymphknoten waren gering geschwollen. Außerdem konnte eine verruköse und polypöse Endocarditis neben ausgedehnten Adhäsionen der Pleura und des Pericards als Folge der abgelaufenen Polyserositis gesehen werden. Die Leber selbst wies keine Veränderungen im Sinne einer Cirrhose auf.

Bei dem 2. Fall, einer erworbenen, chronischen hämolytischen Anämie, bestand seit einem Jahr schlechtes Allgemeinbefinden und Drüsenschwellung an der rechten Halsseite, die auf Bestahlung gut ansprach und sich zunächst weitgehend zurückbildete. Da in letzter Zeit eine akute Verschlechterung des Krankheitszustandes auftrat und sich Drüsenschwellungen nicht nur am Hals, sondern auch in den Achselhöhlen und Leistenbeugen zeigten, wurde der Patient stationär eingewiesen.

Bei der Aufnahmeuntersuchung war eine stark vergrößerte Leber und Milz zu tasten. Im Blutbild fand sich ein Hämoglobinwert von 36% bei einer Erythrocytenzahl von 2,24 Millionen, einer Leucocytose von 14500 mit Linksverschiebung und Thrombocytenwerten von 136000. Die Blutsenkung war mit 110/124

stark erhöht, die Cadmiumprobe fiel positiv, Thymol- und Takatareaktion negativ aus. Das indirekte Bilirubin war mäßig erhöht, der Coombstest positiv, die osmotische Resistenz der Erythrocyten herabgesetzt und die Kälteagglutination positiv. Elektrophoretisch fand sich eine Gammaglobulinämie relativ 34,8⁰% bei Alphaerhöhung relativ 17,5⁰% auf Kosten eines Albuminverlustes relativ 23,7⁰%. Die histologische Untersuchung eines Lymphknotens ergab eine erhebliche Hyperplasie des retothelialen Gewebes.

Trotz intensiver Behandlung war die Anämie völlig therapieresistent. Der Patient kam nach 4 Monaten ad exitum.

In beiden Fällen lag also eine erhebliche Proliferation des RHS mit ausgeprägter Dysproteinämie vor, wobei als krankheitsdominante Organe die Leber und Milz, im 2. Fall die Lymphknoten im Vordergrund standen. Diese Dysproteinämie trifft man bei hämolytischen Anämien sehr oft an. Ob die hämolytische Anämie als Ursache für die Reaktion des RHS anzusehen ist, oder aber die Hyperplasie des RHS zur Ausbildung der hämolytischen Anämie mit den blockierenden Antikörpern geführt hat, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Es handelt sich bei diesen Kranken um eine idiopathische Form, bei der die Gammaglobulinerhöhung eine unspezifische Wassermann-Reaktion und pathologische Kälte- und Wärmeagglutination auffällt. Krankheitsbilder mit starker Gammahyperglobulinämie bei bekannter Ursache können symptomatisch oft mit hämolytischer Anämie einhergehen, z. B. Libman Sacks.

d) Morbus Hodgkin

Wir können hier aus unserem Material 2 Fälle aufführen, die eine Gammaglobulinerhöhung über 30⁰% aufwiesen. Bei der einen Patientin fand sich neben dieser Gammahyperglobulinämie eine markante Alpha- besonders Alpha 2- Vermehrung.

Zugleich war eine Betaerhöhung von 16,4⁰% relativ vorhanden. Wildhac k macht darauf aufmerksam, daß gerade diese Fälle mit einer Alpha 2- Vermehrung über 13⁰% (relativ) prognostisch als infaust anzusehen sind und die kürzeste Überlebenszeit aufweisen. Die Schwere der Krankheit, an der die Patientin nach Verlauf von 2 Jahren ad axitum kam, drückte sich ferner durch die deutlich erhöhte BSR und Blutveränderungen aus. So zeigte das Blutbild eine hypochrome Anämie mit einer Erythrocytenzahl von 3,6 Millionen und einem Hb-Wert von 55⁰%. Die Lymphocytenzahl betrug 14⁰%, die Eosinophilen 8⁰%.

Bei Fall 2 bewegten sich die übrigen Globulinfractionen im Normalbereich (Dysproteinämietyp I). Die Blutzellwerte waren hier mit Ausnahme einer Verminderung der Lymphocyten (19⁰%) und einer Eosinophilie (14⁰%) weitgehend normal. Dieser Patient konnte nach entsprechender Therapie entlassen werden. Die Lymphocytenzahl und das Serumeiweißbild scheinen in der Beurteilung der Prognose von besonderer Wichtigkeit zu sein, da es bei der malignen Entartung des lymphatischen Keimzentrums, wie dies für den Morbus Hodgkin zutrifft, zu einer Abnahme der Lymphocyten infolge der fehlenden Ausreifungsfähigkeit der Keimzentrumszellen kommt.

Die „autochthone Entartung“ des Granulationsgewebes (R o h r) geht mit entsprechenden zellulären Reaktionen mit erheblicher Leucocytose und Linksverschiebung, Lymphopenie oft Eosinophilie und humoralen Veränderungen einher, bei denen der Typ der chronischen Entzündung mit alleiniger Erhöhung der Gammaglobuline als der prognostisch günstigere gilt.

e) Chronisch myeloische Leucose

Wie wir der Literatur entnehmen, kommt es bei der chronischen myeloischen Leukämie zu einer alleinigen Vermehrung der Gammaglobuline, eventuell auch der Alpha-Fraktion und je nach Stärke der Dysproteinämie zu einer entsprechenden Senkungsbeschleunigung. Leider verfügen wir aus dem untersuchten Krankengut nur über einen Fall mit einem Gammaglobulinwert über 30%, sodaß wir keine endgültigen Schlüsse ziehen können.

Neben der Gammaglobulinämie stellten wir eine mäßige Alpha 1- und Beta-globulinämie bei starker Verminderung der Albumine fest. Während die Takata- und Cadmiumreaktion pathologische Werte ergaben, war bei der Thymolprobe keine Abweichung von der Norm festzustellen. Die Blutsenkung war nur leicht bis mittel erhöht und an zellulären Veränderungen zeigte der Patient, bei dem die Leber fast handbreit vergrößert war und die Milz bis unter den Nabel reichte, eine Leucocytose von 138000 bei Verminderung der Erythrocyten und Thrombocyten. Die der myeloischen Reihe angehörenden granulierten Zellen waren sowohl absolut wie auch relativ vermehrt. Außerdem fanden wir unreife Markzellen, Myelocyten (16%) und deren Vorstufen die Myeloblasten.

Ein spezifisches Bluteiweißbild für die Leukämie gibt es nicht. Eine zunehmende Dysproteinämie ist Ausdruck einer tiefgreifenden Störung. Bei starkem Befall von Leber und Milz überwiegt die Gammahyperglobulinämie.

f) Polycythämie und Milztumor

Bei der sogenannten essentiellen Polycythämie, deren Ätiologie und Pathogenese keineswegs einheitlich ist, können 3 verschiedene Formen unterschieden werden:

1. Die primäre Knochenmarkswucherung, die gelegentlich einen Übergang in die chronische Myelose aufweist.
2. Markreaktionen bei Knochenmarksgefäßveränderungen im Sinne der Thrombangiitis obliterans.
3. Polycythämien bei primären Milzerkrankungen, wie sie Weil unter der Bezeichnung „Erythroblastoses des adultes“ beschrieben hat. Charakteristisch ist hierfür ein riesiger Milztumor und eine myeloische Reaktion im Blutbild. Diese Krankheitsform geht häufig in eine aplastische Anämie über und man kann Beziehungen in ihrer Genese zu der Osteomyelose annehmen.

Wir berichten über eine Patientin, bei der vor 4 Jahren bei einer Untersuchung eine Splenomegalie festgestellt wurde. Da die Patientin keinerlei Beschwerden

hatte, ging sie ihrem Beruf weiterhin nach. Vor 2 Jahren fiel ihr eine Zunahme ihres Bauchumfanges auf, obwohl sie an Körpergewicht abnahm. Von diesem Zeitpunkt an fühlte sie eine ständige Müdigkeit und klagte über starke Schweißsekretion. Auch eine erhöhte Blutungsbereitschaft war der Patientin aufgefallen. Bei der stationären Untersuchung konnte ein riesiger Milztumor, bis ins kleine Becken reichend, festgestellt werden. Das Blutbild sprach mit 7,5 Millionen Erythrocyten und 132% Hämoglobin, ferner einer Leucocytose von 12800 bei einer Linksverschiebung von 12% Stabkernigen, 540000 Thrombocyten und einer Erhöhung des Hämatokritwertes auf 70 Volumenprozent für das Vorliegen einer Polycythämie. Eine Bestätigung der Diagnose ergab der Sternalausstrich, der eine stark gesteigerte Erythropoese mit deutlicher Vermehrung der Megakaryocyten und eine Linksverschiebung der Granulopoese aufwies. Ein Anhalt für das Bestehen einer Osteomyelosklerose fand sich nicht. Neben der Gammaglobulinämie fiel eine Vermehrung der Alphafraktion auf. Die Blutsenkung betrug 1/1, Thymol 5,3, die Cadmiumprobe war negativ.

Auch beim Fall Ge., 49 Jahre alt, imponierte bei unserer Untersuchung neben einer ausgeprägten Polycythämie eine handbreit unter den Rippenbogen reichende derbe Milz. Die Leber war nur gering vergrößert. Im Blutbild fanden sich 6,15 Millionen Erythrocyten und eine Leucocytose von 14500. Das Hämoglobin war auf 130% und der Hämatokritwert auf 66 Volumenprozent erhöht. Von den S.L.-Reaktionen fiel nur die Takataprobe pathologisch aus. Das Elektrophoresediagramm ergab bei annähernd normalem Gesamteiweißgehalt eine Gammaglobulinerhöhung von 30,1%, die Alpha- und Betafraktion bewegten sich im Bereich der Norm.

Die Hyperproteinämie gilt als regelmäßiger Befund bei der Polycythämia vera. Es liegt eine gesteigerte Neubildung aller Blutsysteme vor, die Hyperaktivität zeigen. Besonders splenomegale Formen weisen eine Gammahyperglobulinämie auf. Das ganze Krankheitsbild ist eine relativ gutartige Hämoblastose.

g) Retikulosen

Unter dem Begriff *Retikulo*se versteht man eine systemartige oder generalisierte, primär progrediente, hyperplastische, metaplastische Proliferation, am retikulo-histiocytären System mit bisher unbekannter Ursache (M u s g e r). Anzutreffen ist die systemartige Wucherung der RHS-Zellen in der Milz, in den Lymphknoten, dem lymphoiden Gewebe, der Leber und dem Knochenmark. Nach Z e l d e n r u s t bestehen innige Beziehungen zu den Leukosen.

Möglicherweise kann als auslösendes Agens, das den Antrieb zu der generalisierten reaktiven Systemhyperplasie des retikulo-histiocytären Systems gibt, eine unspezifische, bakterielle Infektion angenommen werden (K ö s s l e r).

Die Einteilung dieser Krankheitsformen war lange Zeit erschwert, da weder die Ätiologie geklärt, noch die Beziehungen zu den malignen Neoplasien gesichert werden konnten. Weiterhin bedeutet die anatomische Begebenheit des retikulo-histiocytären Systems für die Klinik eine Schwierigkeit, da es sich beim RHS nicht um ein begrenzt lokalisiertes Organsystem handelt, sondern um ein weit

verbreitetes, das größtenteils nur in Verbindung mit parenchymatösen Organen auftritt (Zirkel). Roessle spricht daher in diesen Fällen auch von einem sogenannten „2. Parenchym“.

Es wurde von verschiedenen Autoren versucht, die Retikulose nach klinischen, ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten einzuteilen. Uehlinger unterscheidet auf Grund der Pathogenese zwischen einer Speicherretikulose, einer akuten, einer generalisierten Retikulose und schließlich einer Retothelsarkomatose mit geschwulstartig umschriebenem Wachstum. Sézary teilt klinisch diese Krankheitsform in Speicherretikulosen, hyperplastische, metaplastische und maligne neoplastische Retikulosen ein. Die Aufteilung in medulläre, follikuläre und sinogene Retikulosen nach Robb-Smith zeigt zwar eine bessere Systematik, besitzt aber heute keine Bedeutung mehr.

Am geeignetsten für die Klinik erscheint uns die Einteilung nach Rohr:

1. Reaktive Retikulohistiocytosen (Begleitretikulosen bei toxischen, allergischen und infektiösen Zuständen wie Tuberkulose, Typhus, Morbus Bang, Malaria etc.).
2. Speicherungsretikulohistiocytosen (Morbus Gaucher, Niemann-Pick, Schüller-Christian).
3. Generalisierte und neoplastische Retikulohistiocytosen (essentielle Reticulosen ohne nachweisbare Aetiologie, wie Morbus Abt Siwe-Letterer, Retothelsarcom, Ewing Sarcom und multiples Plasmocytom).

Roulet unterteilt die malignen Reticulosen in

- a) reine Reticulosen (Siwe-Letterer Krankheit)
- b) Reticulosen mit Ausschwemmung von monocytoiden Zellen (Leucämie)
- c) Reticulosen in Verbindung mit begrenzter destruierender Tumorbildung und
- d) Retothelsarcomatosen.

Sveda weist darauf hin, daß es sehr schwer ist, reaktiv hyperplastische von eindeutig tumorösen Formen zu unterscheiden. Er hält die malignen Reticulosen für Erkrankungen mit systemgebundener Wucherung von Reticulumzellen.

Bei der reaktiven Reticulose können jeweils bestimmte Zellformen des Reticulums vorherrschen. So beobachtet man bei der perniziösen Anämie und anderen Anämien eine allgemeine Hyperplasie des jugendlichen lymphoiden Reticulums. Kleinzellige lymphoide Reticulumzellen sieht man nicht selten bei Anämien im Regenerationsstadium und bei zahlreichen akuten und chronischen Entzündungen, besonders bei einer myeloischen Hyperplasie vermehrt, wo sie sich häufig am Granulationsgewebe zu beteiligen scheinen. Die plasmozellulären Reticulumzellen finden sich zahlreicher bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten, wie chronischer Lungen Tbc., akuter Polyarthrit, bei der Sepsis und oft in sehr starkem Ausmaß bei der croupösen Pneumonie. Sie sind weiterhin beschrieben bei der Endocarditis lenta, nach schweren Operationen und bei allergischen Erkrankungen. Nicht selten treten sie bei der Lebercirrhose und bei Carcinomen im Stadium der Markmetastasierung in Erscheinung. Als weitere

Zellart findet man bei infektiösen und cirrhotischen Prozessen die monocytoiden Reticulumzellen. Die starke Wucherung der plasmocytären Reticulumzellen geht im allgemeinen mit einer Vermehrung der grobdispersen Eiweißfraktion bei verbreitertem Weltmannschen Koagulationsband einher. Jede stärkere funktionelle Beanspruchung des retikulo-histiocytären Systems führt nach E m m r i c h in der Regel auch zu einer Veränderung der Bluteiweißkörper, vor allem zu einem Gammaglobulinanstieg. Bei der echten Retikuloze können meist bei leukämischen Formen im peripheren Blutbild monocytoide Zellen und Plasmazellen nachweisbar sein. In der Regel zeigt uns jedoch erst das Knochenmark die Mitbeteiligung des RHS an. Ein anderer Hinweis ergibt sich indirekt aus den Serumeiweißen. Die reaktiv dabei auftretende Vermehrung der Gammaglobulinfraktion entspricht dem Typ der schweren chronischen Entzündung (E b n e r und L e y).

Klinisch ist der Begriff einer **reaktiven Retikuloze** berechtigt, wenn es auf Grund erhöhter Aktivität und Proliferation des retikulo-histiocytären Systems bei besonderer Reaktionslage des Organismus zu **bleibenden** Organveränderungen (Milz, Leber etc.) kommt, wobei wieder die unspezifischen Folgen besonders der Milz-, Leber- und seltener der Knochenmarksbeteiligung das klinische Bild beherrschen können (W. C. M e y e r). Dabei handelt es sich meistens um einen chronischen Krankheitsverlauf, bei dem die retikuloendotheliale Proliferation weitergeht und so zur irreparablen Organpathologie führt.

Diese **Begleitretikulosen** (Réticuloses associée), die infolge toxischer, allergischer oder infektiöser Einflüsse entstehen können, sind scharf abzugrenzen von den sogenannten **autochthonen** Retikulosen (Réticuloses pures), deren Ursache unbekannt ist. Es handelt sich dabei um Wucherungen von retikuloendothelialer Gewebs- bzw. Zellbeschaffenheit mit neoplastischem Charakter, die lokalisiert oder generalisiert auftreten.

Autochthone Retikulosen

Wir verfügen über 2 Fälle von Retikuloendothelioseerkrankungen, bei denen die Gammaglobulinwerte über 30% lagen. Bei nachfolgendem Fall war zunächst eine starke reaktive Proliferation des RHS mit Organveränderungen (Milz, Leber und Lymphdrüsen) nachzuweisen, die im weiteren Verlauf in eine Lymphosarkomatose überging.

Ein 58 jähriger Patient, der über mehrere Jahre von uns beobachtet wurde, kam erstmals wegen auffallender Gewichtsabnahme und allgemeiner Leistungsschwäche zur stationären Aufnahme. Die klinische Untersuchung ergab eine Hypersplenie mit entsprechender Anämie. Die BSR wies mäßig erhöhte Werte auf, die Takatareaktion fiel pathologisch aus, im Gegensatz zur Cadmium-, Thymol- und Formolprobe, die normale Werte zeigten. Das Weltmannsche Koagulationsband war verbreitert. Der Coombstest (Nachweis von Autoantikörpern) fiel negativ aus, die WAR-Reaktion war ebenfalls negativ. Für eine Hämolyse fanden sich keine Anzeichen. Nach Entfernung der Milz und einiger Lymphdrüsen, die eine starke Hyperplasie der retikulären Anteile erkennen

ließen, trat keine Besserung der Anämie auf. In der Folgezeit beobachtete man trotz einer Leucocytose von 17800 und Zunahme der Lymphocyten (85%) eine immer mehr zunehmende Panmyelopathie, die sich auch durch den Mißerfolg, Knochenmark durch Punktionen zu erhalten, ausdrückte. Von den Trübungs- und Flockungsreaktionen war nur die Takatareaktion weiterhin pathologisch; die elektrophoretische Untersuchung ergab die alleinige Vermehrung der Gammaglobulinfraktion, die sich im Laufe der Jahre noch stärker ausprägte. Der Dirr-Plasmocytomtest war positiv. Nach einer inkarzierten Zwerchfellhernienoperation kam der Patient ad exitum. Bei der Obduktion ließen sich bis faustgroße, geschwulstmäßig umgewandelte abdominelle Lymphdrüsen nachweisen. Histologisch wurde ein Lymphosarkom und in der Leber Infiltrationen vom Typ der leukämischen Lymphadenose festgestellt. Das blutbildende Knochenmark war weitgehend durch Neoplasmen ersetzt.

Es handelte sich also bei diesem Patienten primär um eine Begleitretikulose, die aber mehrere Jahre klinisch ohne faßbare Ursache bestand. Auf Grund des Krankheitsverlaufes muß man annehmen, daß sich neben der ursprünglich bestehenden relativ gutartigen Begleitretikulose erst Jahre später das Grundleiden, nämlich ein Lymphosarkom entwickelte. Möglicherweise stammen die pathologischen lymphatischen Formen von den Retikulumzellen. Dies umso mehr, da die Retikulumzellen den Rest des embryonalen Bindegewebes darstellen und noch über gewisse pluripotente Fähigkeiten (aktives Mesenchym nach Siegmund) verfügen.

Osteomyelosklerose

Bei der Osteomyelosklerose kommen neben eigenartig pathologischen Knochenwucherungen auch erythroblastische und leukotische Fehlbildungen zur Beobachtung. Eine große Rolle spielt die extramedulläre Blutbildung, wodurch es schon zu Beginn der Erkrankung zum Auftreten eines Milztumors kommt.

Es besteht also folgende Symptomentrias:

1. großer Milztumor.
2. Knochenmarksaplasien auf dem Boden einer Myelosklerose, verbunden mit einer Osteosklerose.
3. myeloische Blutreaktion mit Erythroblasten, Myeloblasten und Myelocyten.

Während anfänglich eine Polyglobulie bestehen kann, nimmt die Anämie im Laufe der Erkrankung immer mehr zu. Gegen das Ende der Krankheit kann eine Leucocytose bis 200000 nachweisbar sein.

Bei unserem 51 jährigen Patienten mit einer Osteomyelosklerose vom Typ Vaughan konnte bereits vor 12 Jahren erstmals ein großer Milztumor bei einer Polycythämie mit 7 Millionen Erythrocyten und einer Leucocytose von 33000 festgestellt werden. In der Folgezeit ging diese Polycythämie in eine mehr aplastische Anämie über, zunächst mit Zunahme der Normoblasten (77%) und zuletzt von Erythroblasten und Myeloblasten. Bei einer Röntgenaufnahme fanden sich typische wolkige Verdichtungsbezirke an den Sitz- und Scham-

beinen. Final kam es zu einem enormen Anstieg der Leucocyten (176 000). Die profusen immer wiederkehrenden Darmblutungen waren wohl auf eine portale Stauung zurückzuführen. Die Blutsenkung war leicht erhöht und alle S.L.-Reaktionen fielen schon frühzeitig pathologisch aus. Das Weltmannsche Koagulationsband zeigte sich verschleiert. Im Elektrophoresediagramm war eine deutliche Albuminabnahme bei Anstieg der Gammaglobuline auf 57% nachzuweisen. Die Alpha- und Betaglobuline waren nicht erhöht, das Gesamteiweiß vermindert. Die Patientin kam schließlich trotz intensiver Behandlung an zunehmender Kachexie mit Auftreten von Ascites und hochgradiger Anämie ad exitum.

Bei der Sektion fand sich sowohl am Sternum als am Femur und an den Wirbelkörpern eine ungleichmäßige Myeloarchitektonik mit teils herdförmigen Verdichtungen, teils Eburnisation und teils Atrophie der Spongiosa. Das Knochenmark bot das Bild einer Myelofibrose mit Hyperplasie, unter Bevorzugung der Granulo- und Thrombopoese. Die Leber war sehr derb und imponierte als leukämieartiger Tumor bei einem Gewicht von 3290 Gramm. Sie wies histologisch eine deutliche Fibrose und massive Blutbildung auf. Auch die Milz (2940 Gramm) zeigte deutliche Faservermehrung und Hyperplasie der roten Pulpa mit Bevorzugung der Granulopoese und Zunahme der Megakaryocyten. Die Nieren waren ebenfalls leukämisch durchsetzt; die Lymphknoten blieben frei.

Wir haben bei unserem geschilderten Fall deutliche Störungen sowohl des osteogenen und myelogenen Retikulums aufzeigen können. Ätiologisch ist diese Erkrankung noch wenig abgeklärt, möglicherweise bestehen gewisse Beziehungen zu den Infektionskrankheiten. Nach R o h r bestehen auch Beziehungen zu gewissen aplastischen Anämien vom Myelofibrosesotyp, dann zu hepato-lienalen bantiähnlichen Erkrankungen, zum polycythämischen Syndrom, sowie zu gewissen chronischen Erythroleukosen.

Klinisch fand sich neben den typischen zellulären Veränderungen eine Splenomegalie und im humoralen Blutbild als Ausdruck der Proliferation des RHS eine erhebliche Gammahyperglobulinämie.

7) Beispiele reaktiver Retikulosen mit bekannter Noxe als auslösendes Moment

1. Eine 69 jährige Patientin kam wegen unklarer Temperatursteigerungen, auffallender Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Leistungsschwäche in unsere stationäre Behandlung. Bei der Untersuchung fand sich eine Mycosis fungoides an den Extremitäten und im Gesicht, deren Anfänge anamnestisch 16 Jahre zurückgingen.

Interessanterweise fanden sich bei der Patientin mycotische Veränderungen aller 3 Stadien, was als eine Seltenheit angesehen werden kann. Weiterhin fiel eine etwa taubeneigroße derbe Drüse hinter dem rechten M. sternocleidomastoideus auf. Unter dem rechten Rippenbogen konnte eine derbe, etwa einen Querfinger vergrößerte Leber getastet werden. Die Senkung war mit 45/82 erhöht, alle Serumlabilitätsreaktionen zeigten ausgesprochen pathologische Veränderungen. Elektrophoretisch war eine starke Gammaglobulinämie rel. 36,6% und Alphavermehrung nachweisbar. Die Blutbildveränderungen verhielten sich

in normalen Grenzen. Auf intensive therapeutische Maßnahmen sprach die Patientin in ihrem Allgemeinbefinden gut an. Darüberhinaus war sowohl eine Rückbildung der mycotischen Veränderungen als auch der Drüsenschwellung und eine Besserung der Serumeiweißbefunde zu beobachten. De Weerd t und L a p i é r e sowie F r e s e n weisen auf die starke retikuläre Markreaktion mit Vermehrung der Makrophagen, Eosinophilen, Granulocyten und Plasmazellen bei der Mycosis fungoides hin.

Nachstehend sollen 2 Patienten angeführt werden, bei denen es durch einen chronischen Harn-Infekt zu einer humoralen Situation, ähnlich einer reaktiven Reticulose gekommen war.

Anamnestisch erfuhren wir von dem ersten Patienten, daß er vor 3 Jahren eine Nierenaffektion durchgemacht hatte und seither ein schlechtes Allgemeinbefinden bestand. Bei der Aufnahme fand sich die Hepar 3—4 Querfinger vergrößert, ein Milztumor konnte bis gut handbreit unter dem Rippenbogen getastet werden. Das rote Blutbild ergab eine deutliche Anämie mit 49% Hb bei 3,2 Mill. Ery, das weiße Blutbild eine gewisse Linksverschiebung, Monocytose und Lymphocytose (40%) sowie eine Thrombopenie von 86800. Die S.L.-Reaktionen fielen alle pathologisch aus. Der Harnstoff erwies sich mit 120 mg % als erhöht; die Senkung bewegte sich um 46/78. Der Harnbefund zeigte eine erhebliche Albuminurie (1—7% Esbach), sowie einen bakteriologischen Befund und eine konstante Erythrocyturie. Die elektrophoretische Untersuchung erbrachte bei Verminderung des Gesamteiweißes und der Albumine eine Gamma (41% rel.)- und Alphaglobulinämie. Der Coombstest (Nachweis blockierender Antikörper) war bei mehrmaliger Kontrolle stets positiv. Die Meinicke-Reaktion fiel positiv, die WAR-Reaktion negativ aus.

Zusammenfassend kann man zu dem Krankheitsbild sagen, daß die chron. Cystopyelitis zu einer reaktiven Proliferation des RHS geführt hatte, wobei Leber und Milz als krankheitsdominante Organe im Vordergrund des klinischen Bildes standen; im humoralen Blutbild fand sich eine Hypergammaglobulinämie. Die Anämie und Thrombopenie müssen wohl als die spezifischen Folgen des Hypersplenismus angesehen werden.

2. Beim Fall Schr., 56 Jahre alt, bestand seit Monaten Appetitlosigkeit, unklare Temperatur um 38 Grad und Gewichtsverlust. Die Untersuchung ergab eine Vergrößerung der Hepar, ein Milztumor konnte nicht sicher festgestellt werden. Die Harnaussaat zeigte eine massive Colicystitis. Röntgenologisch stellte sich eine Cystenniere dar. Dieser Harninfekt war therapeutisch nur schwer anzugehen und rezidierte immer wieder. Im Blutbild fand sich eine deutliche Anämie mit 61% Hb. und 3,5 Mill. Erythrocyten, sowie eine Leucocytose von 28000 und eine ausgeprägte Linksverschiebung. Die Senkungsbeschleunigung betrug 105/113.

Weiterhin bestand eine erhebliche Dysproteinämie mit einer Gammaglobulinämie von 34,0% rel. und Alphaglobulinerhöhung von 23,7%. Dementsprechend war auch die Takatareaktion stark positiv, während die übrigen Serumlabilitätsproben normal ausfielen. Die Sternalpunktion zeigte eine gesteigerte Granulopoese mit Vorherrschen von jugendlichen Zellformen.

Man muß annehmen, daß es auch bei diesem Patienten aufgrund des schweren chronisch recidivierenden Harninfektes zu einer starken Beanspruchung des RHS, im Sinne einer Reticulose gekommen war, mit Lebervergrößerung und deutlicher Gammaglobulinämie.

Weiter beschreiben wir einen Krankheitsverlauf, bei dem es auf dem Boden einer Cholangitis bzw. eines Virusinfektes zur Ausbildung einer reaktiven Reticulose kam.

Die 36 jährige Patientin machte $\frac{1}{4}$ Jahr vor der stationären Aufnahme einen schweren grippalen Infekt durch, von dem sie sich nur langsam erholte. Die stationäre Aufnahme erfolgte wegen schlechtem Allgemeinzustand, unklarer Temperaturen und abdomineller Beschwerden. Besonders hoch fiel die BSR mit 104/122 aus. Im Blutbild fand sich eine Anämie von 68% Hb bei 3,15 Mill. Ery und Lymphocytenwerte an der oberen Grenze der Norm. Sämtliche S.L.-Reaktionen zeigten pathologischen Ausfall. Die Hepar erschien palpatorisch 1 Querfinger vergrößert. Im Elektrophoresebild konnte eine Vermehrung der Alpha (20,3%) rel. und Gammaglobuline (34,4%), bei einer Hypalbuminämie (33,7%) nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf wurde durch verschiedene Röntgenuntersuchungen eine organische Schädigung ausgeschlossen. Nachdem sich bei der fraktionierten Magenausheberung eine histaminrefraktäre Achylie ergab, wurde eine Sternalpunktion durchgeführt, die keinen Anhalt für eine Perniciosa erbrachte. Demgegenüber fand sich bei der Untersuchung des Sternalmarkes eine Vermehrung der Plasma- und Reticulumzellen bei gesteigerter Erythropoese. Später konnte durch die bakteriologische Untersuchung des Duodenalsaftes eine Cholangitis objektiviert werden. Es muß also angenommen werden, daß sich das schwere Entzündungssyndrom ähnlich einer reaktiven Reticulose bei dieser Patientin aufgrund eines chronischen Infektes entwickelte, wobei das Zusammenwirken der Virusinfektion und der Cholangitis den Zustand bewirkt haben dürften.

Abschließend kann gesagt werden, daß es sich bei den **reaktiven Retikulosen** um chronisch verlaufende Erkrankungen mit starker Beanspruchung des RHS handelt, wobei es zur Wucherung, sowohl der plasmocytären, wie lymphocytären oder monocytären Retikulumzellen kommen kann. Dabei tritt häufig ein myelo-hepato-lienales oder adeno-hepato-lienales Syndrom mit fakultativer Markbeteiligung in Erscheinung. Im humoralen Blutbild fällt neben der hohen Blutsenkungsgeschwindigkeit die deutliche Dysproteinämie auf, besonders die starke Zunahme der Globuline. Zellulär sind es oft die Folgen des Hypersplenismus, die sich nachweisen lassen.

8) Carzinomerkrankungen

Im Gegensatz zu benignen Tumoren, bei denen in den seltensten Fällen Bluteiweißverschiebungen anzutreffen sind, ist bei den malignen größtenteils eine Serumeiweißveränderung festzustellen. Es ist verständlich, daß dabei die Größe des Tumors, eventuelle Metastasierung und Beeinträchtigung sowohl des Stoffwechsels als auch der Bluteiweißbildungsstätten eine maßgebliche Rolle spielen.

Gemäß den Angaben verschiedener Autoren ist bei Carzinomfällen ein normaler, bei fortgeschrittenen Krankheiten ein verminderter Gesamteiweißgehalt zu erwarten. Nach R i v a findet sich im Anfangsstadium einer malignen Erkrankung sehr oft ein Anstieg der Betaglobuline (Dysproteinämietyp IV) mit geringgradiger Dysproteinämie. Im weiteren Verlauf der Erkrankung (Metastasen, Einschmelzungsprozesse) kommt es dann zu einer Alpha- und Gammaglobulinvermehrung. Nach W u h r m a n n beobachtet man nicht selten eine Alpha-, Beta- und Gammaglobulinvermehrung auf Kosten der Albumine, wobei im Endstadium die Gammaglobulinämie vorherrscht. E m m r i c h sieht eine Alpha 2-Erhöhung als typisch für eine Carzinomerkrankung an und hebt sie als wesentlich für die Frühdiagnose des Carzinoms hervor. K a y macht darauf aufmerksam, daß gerade bei einem Carcinoma peritonei mit Ascites neben einer mäßigen Gammaglobulinerhöhung eine deutliche Vermehrung der Alphaglobuline anzutreffen ist.

Übereinstimmend wird von den Autoren eine Hypalbuminämie und erhöhte BSR beschrieben. Weiterhin beobachteten sie eine negative Thymol- und Takatareaktion mit der Feststellung, daß letztere lediglich bei Lebermetastasen oder komplizierenden Erkrankungen wie Lebercirrhose und Hepatitis positiv werden kann. Nach E m m r i c h wird die Cadmiumreaktion beim Auftreten von Nekrosen positiv.

Unsere Ergebnisse bei 20 untersuchten Carzinomkranken mit einer Gammaglobulinämie über 30% ergaben folgendes Bild:

Bei allen Patienten ließ sich eine teilweise starke Verminderung der Albumine besonders bei Leberkomplikationen nachweisen, sowie bei einer großen Mehrheit eine Hypoproteinämie. Lediglich in 5 Fällen konnte eine Hyperproteinämie festgestellt werden. Hervorstechend war die bei den meisten Patienten anzutreffende Alpha 1- und Alpha 2-Vermehrung bei gleichzeitiger Erhöhung der Betaglobuline in fast 50% der Fälle.

Die von K a y erwähnte Alphavermehrung bei carzinomatösem Befall des Peritoneums konnten auch wir nachweisen, doch darf dieser Befund nicht als charakteristisch angesehen werden, da er auch bei anderen Carzinomen ohne Befall des Peritoneums vorkommt.

Die Gammaglobulinvermehrung erreichte teilweise sehr stark erhöhte Werte, in 3 Fällen über 40%, während die Senkung mittlere bis starke Beschleunigung in der ersten Stunde aufwies.

Die Trübungs- und Flockungsreaktionen entsprachen nicht eindeutig den Ergebnissen der oben angeführten Autoren. Die häufigen Begleiterkrankungen der Leber beim Carzinom erklären die bei unseren Patienten beobachtete positive Cadmium-, Thymol- und Takatareaktion.

Sehr oft fanden wir bei unseren Carzinomkranken eine ausgesprochen starke Leucocytose, sowie Verminderung der Erythrocyten, was besonders bei Magen-carzinomträgern auffiel.

Unsere Untersuchungsergebnisse waren in fast allen Fällen mit dem von W u h r m a n n aufgestellten Konstellationstypus für Carzinome übereinstimmend.

Wir fanden also bei unseren Carzinompatienten vorwiegend eine Hypalbuminämie, eine Alpha- und bei 50% eine Betaglobulinvermehrung bei allgemeiner Gammahyperglobulinämie.

Auf die Frage nach der Ursache dieser Serumeiweißverschiebungen ergeben sich verschiedene Gesichtspunkte:

1. Die bei vielen Fällen zu beobachtende Begleiterkrankung der Leber, die durch positive Flockungs- und Trübungsreaktionen zum Ausdruck kam, kann für die Hypalbuminämie und die Gammahyperglobulinämie verantwortlich gemacht werden.
2. Untersuchungen von H o e p k e ergaben, daß es beim Vorliegen eines Geschwulstleidens zu einer Reaktion des Retikuloendothels mit einer unerhöhten starken Bildung von basophilen Lymphocyten und Plasmazellen kommt, was als Abwehrreaktion des Organismus anzusehen ist. Durch diese Plasmazellvermehrung, die, wie im ersten Teil erwähnt, für die Antikörper- und Gammaglobulinbildung verantwortlich ist, erklärt sich die erhebliche Gammahyperglobulinämie. Damit läge also bei unseren Carzinompatienten eine besonders starke Reaktion des RHS vor.
3. Weniger wahrscheinlich erscheint uns die Gammahyperglobulinämie durch den chronisch-entzündlichen Gewebszerfall zu entstehen, wie wir ihn bei Carzinomerkrankungen antreffen.
Dagegen führen wir die Vermehrung der Alpha- und teilweise der Betaglobuline auf diese Vorgänge zurück.
4. Die Gammaglobulinvermehrung nur als Folge des Albuminverlustes gemäß dem einseitig inversen Regulationsmechanismus aufzufassen, ist sicher eine nicht ganz ausreichende Erklärung und mag für besondere Fälle mit normalen relativen Werten zutreffen.

Schlußbetrachtung

Es wird bei der Frage nach bestimmten Störungen einzelner Organe, um die Auswirkung auf den Gesamtorganismus und dessen humorale Veränderungen zu erfassen, unter anderem notwendig sein, die Veränderungen der Bluteiweißkörper zu ermitteln. Dabei muß darauf hingewiesen werden, daß nicht so sehr die Einzelreaktion, die wohl als Suchreaktion wertvoll sein kann, sondern erst die Resultate von einer Mehrzahl von Untersuchungsmethoden einen tieferen Einblick in den Umfang eines Krankheitsgeschehens vermitteln.

Bei jeder klinischen Untersuchung dienen zur Ergänzung der Beurteilung festgestellter Organveränderungen zelluläre und humorale Blutuntersuchungen, um die Auswirkungen auf den Gesamtorganismus zu erfassen. Diese Methoden können zur spezifischen Diagnostik beitragen, z.B. bei Erkrankung der Blut-

Bildungsorgane (etwa perniciöse Anämie, Leukämie, Myelom) oder als unspezifische Tests einen tieferen Einblick in das humorale Geschehen vermitteln. Besonders die humoralen Tests, die auf Veränderungen der Bluteiweiße zurückgehen, haben hier Bedeutung.

Auf Grund der verschiedenen Wertigkeit der Tests kam es schließlich zur Aufstellung der sogenannten **Konstellationstypen**, die sich auf den Ergebnissen der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Flockungs- und Trübungsreaktionen, der Hitzekoagulationsschwelle und der Elektrophorese, die ihrerseits nur unspezifische Angaben ermöglicht, aufbauen. Diese Reaktionskonstellationen, sowie die Relation zum zellulären und humoralen Geschehen (Antikörperbildung) können für den Kliniker richtungsweisend sein.

In der Elektrophorese besitzen wir eine wichtige Methode, die quantitativen Relationen zu erfassen, um damit einen Einblick in das humorale Geschehen zu erhalten. Sie ist heute in der klinischen Diagnostik zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel geworden. Die übliche Papierelektrophorese gestattet zwar nicht, jene hochdifferenzierten Proteine, die nur in kleinen Anteilen vorhanden sind, zu erkennen, ermöglicht aber in der Verschiebung des Albumin-Globulinverhältnisses, in dem Ansteigen der Alpha-, Beta- und Gammafraktion, reaktive Vorgänge im Organismus, besonders in Abhängigkeit vom reticulohistiocytären System als Abwehreleinrichtung des Organismus bei vielen Krankheitsprozessen sichtbar zu machen, wobei das Fluktuieren der Proteine die jeweilige Reaktionslage des Organismus wiedergibt.

Von besonderer klinischer Bedeutung sind bleibende Veränderungen der Albumin-, Alpha- und hauptsächlich der Gammaglobulinfraktion, im Gegensatz zu flüchtigen Verschiebungen im Infektablauf. In dieser Studie haben wir uns für die Frage des Auftretens auffallend starker Gammaglobulinveränderungen interessiert und im vorherigen Abschnitt die Auslese aus 4347 Elektrophoresen wiedergegeben, die einen Gammaglobulinanteil von über 30% relativ aufwiesen. Bei der Gammaglobulinvermehrung unterscheiden wir zwischen einer **homogenen** und **heterogenen** Gammahyperglobulinämie.

I) Die **homogene** Zunahme der Gammaglobuline, die wesentlich seltener auftritt, weist im Elektrophoresebild eine schmalbasige, spitze und hohe Zacke auf und ist nahezu pathognomonisch für das Plasmocytom und die Makroglobulinämie Waldenström. Erst weitere spezielle Untersuchungen, wie Cytologie, Organpunktionen, physikalisch-chemische Untersuchungen, Röntgenaufnahmen des Skeletts usw. ermöglichen ein klinisches Gesamtbild und die endgültige Trennung der beiden Krankheitsbilder. Hier gibt aber die Elektrophorese neben der hohen BSR den richtungsweisenden diagnostischen Hinweis, wie auch unsere Beispiele zeigten.

II) Bei der Gammaglobulinvermehrung des ganzen übrigen Materials handelt es sich meist um die **heterogene** Form, die sich im Elektrophoresebild als breitbasige und an der Spitze abgerundete Zacke nachweisen läßt. Unter besonderen physikalischen Bedingungen kann diese heterogene Fraktion nochmals aufgespalten werden (siehe I. Teil). Eine Vermehrung der Gammaglobulinfraktion

kann als Ausmaß der Stärke einer Reaktion des RHS oder des „aktiven Mesenchyms“ angesehen werden und spiegelt dabei das Verhalten dieses Organ-systems wieder. Die Systeme des RHS, der Lymphocyten, Plasmazellen und Eiweißkörper zeigen hier ihre funktionelle Abhängigkeit. Die Gammaerhöhung kann also als die indirekte Antwort angesehen werden, die der Organismus einer Noxe entgegenbringt. Es spielt aber hierbei nicht nur der aktuelle Krankheitsvorgang, sondern auch die Vorkrankheit eine besondere Rolle.

Auch bestehen Beziehungen zwischen der Zunahme der Gammaglobuline, dem Auftreten von Kälte-, Wärmeagglutininen und Hämolsinen, dem positiven Coombstest, von Cryoglobulinen und auch der unspezifischen positiven Wassermannreaktion, wie Beispiele unseres Materials ebenfalls gezeigt haben. Eine heterogene Gammaglobulinerhöhung finden wir bei vielen klinischen Begebenheiten; in unserem Material sind fast alle Krankheitsgruppen einmal vertreten. Wir konnten eine Gammaglobulinerhöhung nicht nur bei schweren chronischen Entzündungsprozessen, sondern auch bei eindeutig akuten Prozessen nachweisen. Es muß gerade bei letzteren Fällen eine besondere Aktivität des RHS angenommen werden, wobei besond. Belastungen durch **Vorkrankheiten** bzw. **Begleiterkrankungen** mit zu berücksichtigen sind. So spielt auch bei der sogenannten essentiellen Hypergammaglobulinämie nicht selten eine Lebercirrhose mit stummer Anamnese, eine chronische Entzündung, ein Virusinfekt oder eine unabhängig gewordene, sogenannte „reaktive Retikulose“ eine Rolle. Der Charakter der schweren Allgemeinerkrankung tritt aber deutlich dann zutage.

Wir kennen viele Konstellationen, bei denen die stark erhöhte Gammaglobulinfraktion, die zur Beurteilung entscheidende Veränderung bedeutet, und diagnostisch richtunggebend ist.

1. Die Gruppe der Hepatopathien:

In dieser Gruppe treten besonders die **Lebercirrhosen** neben chronischen Hepatitiden und Organumbauprozesse hervor, wobei jeweils verschiedene Noxen zu diesem Endbild führen können. Wir beobachteten hierbei die stärkste Gammaglobulinzunahme, die häufig mit einer Betaglobulinzunahme vergesellschaftet war. Die Hepatopathien mit entzündlichen Begleiterkrankungen ließen neben der Gammahyperglobulinämie vor allem eine Alphavermehrung beobachten.

Bei den Lebererkrankungen gibt uns also die Gammaglobulinzunahme einen prognostischen Hinweis auf den Schweregrad der Degeneration des Leberparenchyms, sowie auf eine besondere Reaktion des Lebermesenchyms und damit auf die Bildung von Autoantikörpern (Anti-Lebereiweiß-Antikörper). Die elektrophoretisch erfaßbaren Serumeiweißverschiebungen dienen somit dem Kliniker als Richtschnur in seinem therapeutischen Handeln und sind unerlässlich zur Prognosestellung.

2. Die zweite große Gruppe sind die Kollagenosen, besonders die chronischen Polyarthritiker

Im Vordergrund stand bei unseren Kranken neben einer Gammahyperglobulinämie eine Alpha 2-Erhöhung und bei 50% der Fälle eine Betaglobulinvermehrung. Splenomegale Sonderformen, die nur einen alleinigen Gammaglobulinanstieg aufwiesen, sind auf das andersartige Verhalten der Abwehrfunktionen so z. B. beim Felty und Libman Sacks Syndrom, zurückzuführen. Die Erhöhung der Alpha 2-Fraktion bei den Polyarthritikern tritt besonders während der akuten Schübe hervor. Der Gammaglobulinvermehrung entsprechend, handelt es sich um den Typ der schweren chronischen Entzündung mit immunologischen Vorgängen als Ausdruck einer gesteigerten Reaktion des RHS.

3. Die Herzkrankheiten

Hier erschien uns die Unterteilung in **kompensierte Herzleiden** mit entzündlichen Begleiterkrankungen und **dekompensierte Herzkrankheiten** mit und ohne entzündliche Begleiterkrankungen wichtig.

Wir fanden bei ersteren Fällen neben der Gammahyperglobulinämie eine Alpha-globulinvermehrung (vorwiegend Alpha 2-Vermehrung). Diese Alphaglobulin-erhöhung fehlte jedoch bei gleichzeitiger Leberschädigung.

Die **dekompensierten** Herzerkrankungen boten neben der Gammaglobulinämie, infolge von Stauungserscheinungen und damit verbundenen Leberparenchymschäden, auch eine Betaglobulinvermehrung.

Für den Kliniker ergeben sich daraus folgende Möglichkeiten zugrundeliegender Vorgänge:

- a) Es liegt eine **primäre Dysproteinämie** vor, wobei das Herzleiden als sekundärer Prozeß im Sinne einer Myocardose aufgefaßt werden kann.
- b) Bei kompensierten Herzerkrankungen liegen **begleitende** Entzündungsvorgänge, etwa am Endocard vor.
- c) Die Dysproteinämie entsteht durch **Leberstauung**, infolge Rechtsdekompensation.

4. Auch bei den Erkrankungen des **hämatopoetischen Systems** einschließlich der Retikulosen geben die Serumeiweißveränderungen wichtige Hinweise zum klinischen Bild; hier steht wieder das RHS im Mittelpunkt der Betrachtungen. Wir fanden neben der Gammahyperglobulinämie auch eine Vermehrung der Alphafraktion, wobei durch entsprechende Therapie eine Normalisierung der Bluteiweißkörper beobachtet werden konnte. Bleibt jedoch, wie bei der perniziösen Anämie, die Dysproteinämie trotz erfolgreicher Therapie bestehen, so muß an Komplikationen, wie Carzinome oder Lebercirrhosen gedacht werden. Eine erhebliche Proliferation des RHS mit Splenomegalie bei bestimmter Reaktionslage des Organismus fanden wir auch bei den **haemolytischen Anämien**. Die Bildung der abwegigen Antikörper geht dabei der Hyperplasie des RHS parallel. Diese Proliferation äußert sich im humoralen und zellulären Blutbild mit Hypergammaglobulinämie sowie Reticulumzellvermehrung im Sternalmark. Wichtige Hinweise gibt uns das Elektrophoresediagramm beim **Morbus Hodgkin**, da beim Vorliegen einer Alpha 2-Vermehrung eine prognostisch infauste Form

angenommen werden darf (siehe in unserem Fall), während eine alleinige Gammaglobulinämie für einen günstigen Krankheitsverlauf spricht.

Die autochthone Entartung des Granulationsgewebes geht daneben auch mit zellulären Reaktionen (Leukocytose, Linksverschiebung, Abnahme der Lymphocyten und Eosinophilie) einher.

Auch bei der **chronischen myeloischen Leukämie** weist uns eine zunehmende Dysproteinämie auf tiefgreifende Störungen hin, wobei namentlich bei Befall der Leber und Milz eine erhebliche Gammaglobulinvermehrung zu erwarten ist. Bei den autochthonen Retikulosen (d. h. retikulo-endothelialen Wucherungen mit neoplastischem Charakter), deren Ursache unbekannt ist und die lokalisiert oder generalisiert auftreten können, finden wir zelluläre und humorale Veränderungen, ähnlich dem chronischen Entzündungstyp mit ausgeprägter Dysproteinämie (Gammaglobulinvermehrung) und das Auftreten atypischer Antikörper.

5. Bei den **neoplastischen Erkrankungen** spielen für die Veränderungen im Serumeiweißbild vor allem die Größe des jeweiligen Tumors, die Metastasierung, die Beeinträchtigung des Stoffwechsels und der Bluteiweißbildungsstätten eine besondere Rolle.

Wir konnten bei unseren Carzinomkranken neben der Gammahyperglobulinämie gleichzeitig eine Alphaglobulin- (bei Metastasierung Alpha 2-) Erhöhung und bei 50 % eine Betahyperglobulinämie nachweisen. Bei den Patienten mit Leberkomplikationen war ein besonders starker Albuminabfall kennzeichnend. Der jeweilige Mechanismus, der zu der Zunahme der heterogenen Gammaglobuline führt, ist noch nicht geklärt, aber man kann sich vorstellen, daß es infolge des Geschwulstleidens, mit chronisch entzündlichem Gewebszerfall zu einer Aktivierung der gesamten Abwehrreaktion des Organismus kommt, wobei durch die reaktive humorale Äußerung des RHS die Antikörper- und auch Globulinbildung erfolgt.

6. Entzündungen:

Bei den akuten Entzündungsprozessen unseres ausgewählten Materials fanden wir eine Alpha- und Gammahyperglobulinämie bei gleichzeitigen blutzellulären Veränderungen. Die bei unseren Fällen gefundene Gammaglobulinämie beruht auf immunisatorischen Vorgängen im Rahmen einer gesteigerten Aktivität des RHS und ist als temporäre und passagere Erscheinung aufzufassen. Chronische Erkrankungen boten neben einer geringeren Alphaglobulinämie einen Anstieg der Betaglobuline. Bei diesen chronischen Entzündungen ist die starke Gammaglobulinzunahme besonders auf die vermehrte Antikörperbildung zurückzuführen, aber die Immunglobuline sind nicht die alleinige Ursache der Gammaglobulinsteigerung. Wir können Krankheitsabläufe finden, die ohne Hypergammaglobulinämie einhergehen, andererseits beobachteten wir oft den Typ der schweren chronischen Entzündung bei chronischen Infekten oder bei Ursachen, die erst durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden müssen. Das Zustandekommen einer derartigen humoralen Situation spricht

für eine starke Aktivierung des RHS, ähnlich den Befunden bei den Kollagenosen, wobei der Ablauf des Entzündungsvorganges in einer bestimmten Phase mit Hypergammaglobulinämie erstarrt ist. In Fällen mit gleichzeitiger Milz-, Leber- und Drüsenvergrößerung ist der Vorgang von der Noxe unabhängig geworden und wir können dann den Begriff einer reaktiven RetikULOse gebrauchen. Fälle von essentieller Hypergammaglobulinämie müssen auf das Vorliegen derartiger immunologisch abweichender Zustandsbilder hin geprüft werden. Wir haben auf Beispiele hingewiesen.

Abschließend stellen wir fest, daß die Gammaglobulinvermehrung nicht nur beim Plasmocytom und der Makroglobulinämie, sondern auch bei akuten und chronisch entzündlichen Prozessen, Hepatopathien, Lebercirrhosen und Neoplasmen eine maßgebliche Rolle zur Erkennung des Reaktionsausmaßes des Organismus auf eine bestimmte Noxe spielt.

Prognostisch ungünstig sind schwere chronische Erkrankungen mit nur leicht erhöhten Gammaglobulinwerten. Die Gammaglobulinvermehrung hängt jedoch weitgehend von konstitutionellen Momenten und von Vorkrankheiten ab.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird im **ersten Teil** auf die Bedeutung der Serumeiweißkörper hingewiesen. Dabei kommen die verschiedenen Ansichten über die Entstehung, den Aufbau und die Funktion der Serumeiweißkörper zur Besprechung.

Sodann wird die Wichtigkeit der Elektrophoreseuntersuchung in der Serumproteinforschung besprochen und darüberhinaus auf das Wesen der Globuline, ihre Beziehungen zu den Antikörpern und den Paraproteinen näher eingegangen.

Die Konstellationstypen nach Emmrich, Wuhrmann und Wunderly erfahren eine besondere Würdigung.

Im **zweiten Teil** werden die Serumeiweißveränderungen bei verschiedenen Erkrankungen untersucht, unter Berücksichtigung der Fälle, die einen Gammaglobulinanstieg über 30 % aufzeigten.

Hohe Werte einer **homogenen** Gammaglobulinvermehrung findet man bei Gammaplasmocytomen und der Makroglobulinämie, wobei sich die übrigen Globulinunterfraktionen größtenteils im Normalbereich bewegen. Ihr Nachweis ist für die Diagnosestellung richtungsgebend.

Anschließend werden die **heterogenen** Gammaglobulinvermehrungen untersucht und an Beispielen erörtert,

1. Lebererkrankungen,
2. Herzkrankheiten,
3. Akute, subakute und chronische Entzündungsprozesse,
4. Rheumatische Erkrankungen und andere Kollagenosen,
5. Erkrankungen des haematopoetischen Systems und der Retikulosen,
6. Carzinomerkrankungen

und auf die Bedeutung für die Beurteilung des klinischen Befundes hingewiesen. Besonders gewürdigt wird der Begriff der schweren chronischen Entzündung, die sicher in Fällen sogenannter essentieller Gammahyperglobulinämie oft vorliegt. Hier dürften besonders immunologische Vorgänge die Ursache sein, wobei die Erstarrung der Abwehrvorgänge in einer bestimmten Phase anzunehmen ist. Bei gleichbleibenden Organveränderungen, besonders der Milz und Leber, kann man von einer reaktiven Retikuloze sprechen. Die von uns beobachteten Serumeiweißverschiebungen bei den angeführten Krankheiten stimmen weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren überein. Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, daß einzelne unserer Patienten von dem Konstellationstypus der jeweiligen Erkrankung abweichen. Der Grund hierfür dürfte in der Konstanz der Serumeiweißkörper zu suchen sein, die eine Funktion zahlreicher Mechanismen ist, welche nicht immer in gleicher Weise geschädigt oder verändert werden.

Auswertung der Elektrophoresedigramme

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß	Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takat.	
1	ZM	59 Jhr fem.	Gamma-Plasmocytom	10,1	26,0	4,2	8,4	6,4	—	55,0 5,54	155/ 158	15	++	gl. 8
2	HM	45 Jhr mas.	Gamma-Plasmocytom	10,4	23,7	5,9	12,0	8,8	—	49,6 5,16	106/ 111	34	neg.	gl. 7
3	PJ	46 Jhr mas.	Gamma-Plasmocytom	14,2	27,1	2,3	4,1	4,3	1,3	60,9 8,7	143/ 188	59	neg.	gl. 8
4	RF	59 Jhr mas.	Makroglobulinämie	8,9	34,3	2,9	4,9	6,7	2,9	48,3 4,30	113/ 118	12,7	neg.	gl. 5
5	SM	61 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	5,1	37,4	4,6	8,5	10,8	—	38,7 1,98	24/ 48	33	+	gl. 8
6	BF	66 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites, Coecum Tumor	6,0	26,2	7,3	8,8	9,8	—	47,9 2,87	—	12	neg.	gl. 7
7	GL	65 Jhr mas.	Lebercirrhose	7,6	37,1	3,2	5,8	15,5	—	38,4 2,92	55/ 80	27	(+)	gl. 7
8	RG	50 Jhr mas.	Lebercirrhose	7,4	39,5	3,8	8,8	10,3	—	37,6 2,79	10/ 28	8	neg.	gl. 8
9	KW	53 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	6,9	27,3	6,3	7,4	8,8	10,1	40,1 2,76	22/ 42	11,8	neg.	gl. 8
10	LP	45 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	7,4	43,4	5,8	8,1	12,2	—	30,5 2,26	17/ 20	33	neg.	gl. 7
11	HJ	66 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	5,5	32,0	5,4	12,6	8,1	8,3	33,6 1,85	51/ 69	7	pos.	gl. 8
12	SF	51 Jhr fem.	Lebercirrhose, Ascites	6,7	40,2	5,2	7,8	12,6	—	34,2 2,28	24/ 41	16	(+)	gl. 7

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takst.	
13	BJ	64 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	5,5	33,1	6,6	6,7	10,3	—	43,3 2,38	38/ 62	5 pos.	gl. 7
14	MW	61 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	4,9	34,4	4,2	9,4	6,0	9,4	36,6 1,80	31/ 46	26 pos.	gl. 7
15	KJ	67 Jhr mas.	Lebercirrhose	6,9	45,1	4,7	9,5	9,6	—	31,4 2,14	18/ 57	22 neg.	gl. 6
16	MM	30 Jhr mas.	Lebercirrhose	6,6	44,0	4,0	6,1	8,2	4,9	32,8 2,18	8/ 19	6 pos.	gl. 7
17	BA	58 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	7,2	25,2	5,1	7,7	10,5	—	51,5 3,71	47/ 70	5 pos.	gl. 8
18	ZJ	68 Jhr mas.	Lebercirrh., Ascites, Ulcus ventriculi	5,5	25,9	7,2	8,8	10,3	—	47,8 2,63	15/ 39	17 pos.	gl. 8
19	GA	87 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	6,8	37,2	6,6	5,6	8,8	—	41,8 2,84	15/ 30	11 pos.	gl. 8
20	SA	54 Jhr fem.	Lebercirrhose, Ulcus duodeni	9,0	34,6	4,9	10,2	10,3	5,1	34,9 3,14	98/ 120	6 neg.	gl. 7
21	KK	74 Jhr mas.	Lebercirrhose	6,4	38,0	6,6	7,0	11,5	5,8	31,1 1,99	24/ 39	6 neg.	gl. 8
22	SJ	49 Jhr mas.	Pigmentcirrhose	9,0	29,3	5,2	7,3	13,0	10,1	35,1 3,15	62/ 78	14,3 +	gl. 8
23	WN	69 Jhr mas.	Lebercirrhose, Pankreatitis, Ascites, Lebercarcinom	5,7	36,6	6,1	9,8	14,9	—	32,6 1,86	68/ 89	11,8 +	gl. 8
24	SJ	71 Jhr mas.	Lebercirrhose	7,9	29,5	4,3	6,3	9,2	5,5	45,2 3,57	45/ 63	16,6 +	gl. 7
25	RH	64 Jhr mas.	Lebercirrhose	6,4	33,2	5,9	6,6	5,2	—	39,1 2,50	64/ 87	25 (+)	gl. 7

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takat.		
26	SG	53 Jhr mas.	Lebercirrhose	8,5	38,6	7,0	8,9	6,7	4,6	34,2 52	30/ 52	5	(+)	gl. 5
27	STST	66 Jhr mas.	Lebercirrhose (Pigment), Ascites	5,3	51,1	3,2	4,1	8,6	—	33,0 1,75	2/ 6	49	neg.	gl. 8
28	SA	69 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	5,3	31,7	7,9	9,1	14,7	—	36,6 1,94	55/ 74	59	+	gl. 7
29	FT	55 Jhr fem.	Lebercirrhose, Pneumonie	6,1	31,6	6,4	11,6	9,8	7,0	33,6 2,04	38/ 58	30	pos.	gl. 8
30	GL	72 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	7,6	38,8	2,6	5,6	10,5	—	42,5 3,23	23/ 45	5	+	gl. 7
31	KR	66 Jhr fem.	Lebercirrhose, Ascites	6,5	37,5	8,1	9,2	13,7	—	31,4 2,04	14/ 30	21	neg.	—
32	SS	35 Jhr fem.	Lebercirrhose, Ascites	5,9	40,5	5,3	8,1	10,6	5,1	30,4 1,79	9/ 20	6	(+)	gl. 8
33	FR	73 Jhr mas.	Lebercirrhose nach Hepatitis epi- demica, Ascites	6,8	25,6	6,6	9,5	15,9	—	42,4 2,88	42/ 74	9	+	gl. 7
34	ML	68 Jhr fem.	Lebercirrhose, Nephropathie	7,1	37,5	3,4	6,6	8,3	6,8	37,4 2,65	25/ 56	10	neg.	gl. 8
35	BM	62 Jhr mas.	Lebercirrhose Mitralinsuffizienz, Ascites	5,9	41,2	6,6	9,0	9,6	—	33,6 1,98	17/ 46	50	neg.	gl. 6
36	BBL	46 Jhr mas.	Lebercirrhose, Diverticulose, Ascites	5,9	40,65	5,5	6,9	12,9	—	34,1 2,01	2/ 9	22	neg.	gl. 7
37	SJ	69 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites	7,6	44,3	5,5	7,1	12,1	—	31,0 2,36	8/ 15	74	neg.	gl. 4
38	ZK	50 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites, Mesaortitis luica	7,6	36,1	6,9	9,8	13,5	—	33,7 2,56	47/ 64	3	+	gl. 8

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß	Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takat.
39	HW	60 Jhr mas.	Lebercirrhose Leber CA?	7,6	36,0	6,2	7,2	13,0	— 37,6 2,75	19/ 34	3,5	+	gl. 8
40	VS	48 Jhr mas.	Lebercirrhose, Magenca.	7,3	30,4	4,5	5,2	12,4	13,2 34,2 2,50	40/ 84	75	+	gl. 8
41	ZF	57 Jhr mas.	Lebercirrhose, Ascites, Myocard- schaden	5,3	39,7	3,4	6,6	14,9	— 35,4 1,88	24/ 47	8	—	gl. 6
42	TA	66 Jhr mas.	Praecirrrosis, Ascites, sec. Hepatitis	6,5	45,0	5,9	7,8	11,0	— 30,3 1,96	5/ 11	37	(+)	gl. 7
43	ME	73 Jhr mas.	Praecirrrosis (Alkohol)	6,2	37,3	7,8	7,5	9,3	— 37,6 2,33	10/ 29	15,5	(+)	gl. 7
44	BT	52 Jhr mas.	Praecirrrosis	7,8	35,8	4,6	7,1	9,5	7,7 35,3 2,76	29/ 40	13	—	gl. 8
45	WB	60 Jhr mas.	Praecirrrosis (Leber und Milz)	4,8	43,8	5,7	8,6	9,0	— 32,9 1,58	7/ 18	28	(+)	gl. 7
46	LE	46 Jhr fem.	Praecirrrosis	7,5	31,4	5,2	8,0	10,8	8,4 36,2 2,71	29/ 57	4	+	gl. 7
47	SH	49 Jhr fem.	Praecirrrosis, Chron. Hepatitis	8,2	32,4	5,9	8,1	10,4	— 43,2 3,54	22/ 34	5	—	gl. 7
48	GH	60 Jhr fem.	Praecirrrosis, Chron. Hepatitis	6,6	38,3	6,5	9,8	10,5	— 34,9 2,30	7/ 9	10	—	gl. 7
49	TM	52 Jhr fem.	Praecirrrosis, Chron. Hepatitis	8,1	29,2	3,5	5,1	6,5	6,2 49,5 4,01	95/ 120	4,32	—	gl. 8
50	GH	74 Jhr mas.	Praecirrrosis	8,4	36,4	8,4	11,2	13,1	— 30,2 2,54	9/ 21	1,5	—	gl. 5
51	EL	46 Jhr mas.	Praecirrrosis	6,8	36,1	6,3	9,0	15,6	— 33,0 2,24	30/ 40	17	—	gl. 7

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß	Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takt.
52	BJ	64 Jhr mas.	Verdacht auf Präcirrhose	7,3	34,4	5,5	9,1	12,8	7,2 31,0 2,26	9/ 20	13,6	—	gl. 8
53	ZM	64 Jhr fem.	Verd. biliäre Präcirrhose, Rez. Cholangitis	8,3	31,4	5,8	13,4	16,4	— 33,0 2,74	104/ 120	54	—	gl. 5
54a	IL	44 Jhr fem.	Banti-Symptomenkomplex	6,8	36,8	7,1	8,5	14,4	— 33,2 2,22	—	3,2	+	gl. 8
54	MM	28 Jhr fem.	Hepatitis	6,6	46,4	5,1	6,6	9,3	— 32,1 2,12	6/ 15	17	—	gl. 8
55	AG	34 Jhr fem.	Hepatitis, Zustand nach	7,5	36,5	10,9	7,3	9,3	— 36,0 2,74	18/ 38	15	—	gl. 7
56	SH	44 Jhr fem.	antikterische Hepatitis	6,6	44,9	4,5	9,4	10,2	— 31,0 2,05	30/ 58	14	—	gl. 6
57	HF	62 Jhr mas.	Hepatitis, Präcirrhose	7,9	31,7	5,5	6,9	10,7	— 45,2 3,56	16/ 31	5	+	gl. 6
58	HJ	27 Jhr fem.	Hepatitis	6,1	42,5	6,1	5,1	12,6	— 33,7 2,06	10/ 24	10,2	—	gl. 6
59	ZP	67 Jhr mas.	Hepatitis, Myocardschaden	7,0	35,8	4,8	11,9	12,3	— 33,2 2,32	8/ 17	41	—	gl. 8
60	PE	67 Jhr fem.	Hepatitis	6,4	35,4	5,8	8,7	17,4	— 32,7 2,08	9/ 18	11,2	—	gl. 7
61	RT	69 Jhr mas.	Hepatitis, Myocardschaden	7,2	39,4	5,8	6,6	14,1	— 34,1 2,45	17/ 28	29	—	gl. 6
62	FR	56 Jhr mas.	Hepatitis	6,3	39,9	7,2	8,5	12,5	— 31,9 2,01	4/ 12	25	—	gl. 8
63	AF	64 Jhr mas.	Hepatitis	6,1	33,6	10,0	10,4	11,5	— 34,5 2,10	20/ 41	13	(+)	gl. 3

Nr	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß	Album	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadin	Takrat
64	BL	62 Jhr fem.	Hepatitis	5,79	38,5	6,6	10,4	9,0	5,5 28,4 1,57	32/ 57	18	—	gl. 7
65	MV	70 Jhr fem.	Hepatose	7,4	42,0	7,4	8,6	10,8	— 31,2 2,32	5/ 15	21	—	—
66	WE	31 Jhr fem.	Hepatose	8,6	43,9	4,1	7,3	10,7	— 34,0 2,92	55/ 80	22	—	gl. 6
67	MC	53 Jhr fem.	Hepatose	7,8	43,0	6,9	8,0	10,1	— 32,1 2,50	5/ 11	35	—	gl. 5
68	WK	52 Jhr fem.	Hepatose	6,9	40,8	4,5	8,5	12,6	— 33,6 2,32	40/ 57	4,3	—	gl. 4
69	KF	53 Jhr fem.	Hepatose, Cholecystopathie	6,4	42,2	4,7	9,3	10,6	— 33,2 2,13	8/ 20	6,5	—	gl. 8
70	MJ	51 Jhr fem.	Hepatose	6,1	39,0	6,1	6,3	9,2	5,7 33,7 2,06	8/ 16	3	—	gl. 8
71	KR	67 Jhr fem.	Hepatopathie, Diabetes mellitus	6,5	37,9	7,4	9,6	11,6	— 33,5 2,18	5/ 13	40	+	gl. 7
72	PH	71 Jhr fem.	Hepatopathie, Diabetes mellitus	5,8	42,4	5,2	8,2	10,6	— 33,6 1,95	18/ 36	9	—	gl. 6
73	OM	54 Jhr fem.	Hepatopathie, Diabetes mellitus	7,6	47,0	4,0	5,6	11,4	— 32,0 2,43	30/ 55	12	—	gl. 2
74	ZM	65 Jhr fem.	Hepatopathie, Diabetes mellitus	6,3	31,8	9,5	9,1	13,3	— 36,3 2,29	27/ 42	51	+	gl. 7
75	GO	67 Jhr mas.	Hepatopathie, alte Tb	8,3	39,6	6,7	8,6	12,5	— 32,6 2,70	11/ 26	48	—	gl. 7
76	SL	55 Jhr mas.	Hepatopathie, Tb	7,7	38,4	7,3	11,2	12,7	— 30,7 2,34	33/ 65	4,8	—	gl. 5

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takat.
77	SA 32 Jhr fem.	Hepatopathie, Virusinfekt	6,5	36,7	8,1	10,9	11,9	— 32,4 2,10	21/ 37	56	—	gl. 2
78	BK 59 Jhr fem.	Hepatopathie, Bronchiektasen, Bronchitis	6,3	42,3	5,4	11,6	10,7	— 30,0 1,88	42/ 70	36	—	gl. 6
79	DM 47 Jhr fem.	Hepatopathie, Bronchopneumonie	5,6	29,6	9,9	16,4	13,5	— 30,6 1,71	23/ 52	1,5	(+)	gl. 6
80	BM 55 Jhr fem.	Cholecystitis	9,2	36,0	5,2	9,8	11,0	— 38,0 2,59	33 65	9,7	—	gl. 6
81	GK 58 Jhr fem.	recidivierende Cholangitis, Mitralinsuffizienz	7,0	39,1	6,0	12,6	11,6	— 30,7 2,45	46 68	16	—	gl. 2
82	RI 66 Jhr fem.	Cholangitis	7,8	37,7	7,8	10,3	12,2	— 32,0 2,5	30 45	11	—	gl. 5
83	TF 69 Jhr fem.	Cholangitis	6,1	30,0	7,3	15,1	13,8	— 33,8 2,06	56 85	90	—	gl. 8
84	SH 44 Jhr mas.	Cholangitis	6,2	42,2	6,3	9,4	11,3	— 30,8 1,91	10 17	1,1	—	gl. 4
85	RL 72 Jhr mas.	Gallenblasenempyem, Myocardischad.	5,8	32,5	8,1	13,1	13,7	— 32,6 1,89	62 85	2,3	—	gl. 2
86	FK 35 Jhr fem.	Mitralinsuffizienz: Tonsillitis, Hepa- topathie, Pneumonie	9,5	44,9	2,5	11,0	10,0	— 31,6 3,6	28 35	30	—	gl. 6
87	KU 41 Jhr fem.	Endocarditis	5,5	41,3	5,7	10,3	12,4	— 30,3 1,66	17 38	39	—	gl. 6
88	PP 33 Jhr fem.	Endocarditis lenta	7,6	41,5	8,2	8,0	9,2	— 33,1 2,52	18 38	20	—	gl. 2
89	WJ 54 Jhr mas.	Endocarditis, Lebercirrhose	7,6	35,0	5,8	8,1	9,7	— 41,4 3,14	35 60	13	—	gl. 7

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß	Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takat.	
90	ED	65 Jhr fem.	Schwere dekomp. Herzinsuffizienz, Cystopyelitis	6,6	40,7	4,9	7,3	13,3	—	33,9 2,23	5/ 12	94	+	gl. 8
91	EX	59 Jhr mas.	Schwere dekomp. Herzinsuffizienz, Pneumonie	6,0	31,9	8,0	13,9	13,7	—	32,5 1,95	15/ 22	70	—	gl. 2
92	HK	73 Jhr mas.	Dekomp. Cirrhose cardiaque Cystitis	6,2	34,5	6,1	9,1	14,3	—	36,0 2,23	30/ 55	4,4	—	gl. 6
93	FE	49 Jhr mas.	Dekomp. Mitralvitium, Tonsillitis	6,7	40,1	6,3	10,5	10,6	—	32,5 2,17	3/ 4	62	—	gl. 6
94	AK	38 Jhr fem.	Dekomp. Mitralvitium, Endocarditis, Hepatopathie	6,7	35,2	8,4	8,7	11,9	4,6	31,2 2,09	13/ 24	26	—	gl. 6
95	JJ	56 Jhr mas.	Cirrhose cardiaque, Endocarditis, Osteomyelitis	6,4	35,6	6,8	9,4	10,2	—	38,0 2,43	60/ 120	10	—	gl. 8
96	SB	44 Jhr fem.	Pancarditis, Pneumonie	5,8	30,9	7,0	12,6	11,8	—	37,7 2,19	116/ 134	8	—	gl. 4
97	SF	63 Jhr fem.	Dekomp. Herzinsuffizienz	4,9	34,1	8,6	11,2	14,1	—	32,0 1,57	9/ 18	125	—	gl. 8
98	SS	61 Jhr fem.	Dekomp. Herzinsuffizienz	7,1	40,0	6,3	10,2	12,9	—	30,0 2,13	33/ 48	3	—	gl. 1
99	MM	77 Jhr fem.	Dekomp. Herzinsuffizienz	8,7	38,3	4,9	9,2	11,4	—	36,2 3,15	21/ 40	12	—	gl. 8
100	NE	65 Jhr fem.	Dekomp. Mitralvitium, Hypertonie	6,7	36,9	7,1	7,9	13,17	—	35,0 2,34	30/ 41	—	—	gl. 7
101	HH	51 Jhr fem.	Dekomp. Mitralvitium	7,6	46,3	5,1	8,3	9,0	—	31,3 2,38	8/ 19	40	—	gl. 7
102	ML	46 Jhr fem.	Dekomp. Mitralstenose	8,0	46,2	3,8	6,5	9,4	—	34,1 2,73	4/ 17	45	—	gl. 6

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Takat.		
103	AB	65 Jhr mas.	Dekomp. Mitralvitium, alter Myocardinfarkt	5,1	37,6	9,6	8,1	12,6	—	32,6 1,66	5/ 13	1,3	—	gl. 4
104	BP	60 Jhr mas.	Cirrhose cardiaque, alter Myocardinfarkt	7,2	37,6	7,7	12,7	11,7	—	30,3 2,20	1/ 2	40	—	gl. 4
105	HF	58 Jhr mas.	Dekomp. Herzinsuffizienz, Magen- carzinom	5,4	38,7	5,9	12,6	12,8	—	30,0 1,62	47/ 65	31	+	gl. 5
106	SJ	71 Jhr mas.	Cirrhose cardiaque, Prostatacarcinom	6,5	33,4	7,2	10,1	16,3	—	33,0 2,14	42/ 62	65	—	gl. 7
107	HA	73 Jhr mas.	Bronchopneumonie	7,1	40,7	5,2	8,5	13,0	—	32,6 2,32	54/ 88	—	—	—
108	BK	69 Jhr fem.	Oberlappenpneumonie, Co-Vergiftung, Myocardschaden	6,2	28,7	7,7	11,5	11,4	—	40,7 2,53	106/ 118	18	+	gl. 7
109	MJ	64 Jhr mas.	Pyelonephritis	6,3	26,6	9,9	15,4	13,9	—	34,2 2,15	71/ 100	8	(+)	gl. 8
110	ZJ	46 Jhr mas.	Pyelonephritis	8,1	39,4	6,8	10,9	9,4	—	33,5 2,72	30/ 50	—	—	—
111	OM	36 Jhr fem.	chron. Pyelonephritis	4,2	30,8	8,9	13,3	13,0	—	34,0 1,43	2/ 3	60	+	—
112	GO	54 Jhr fem.	Rezidiv. Cystopyelitis	6,2	37,5	4,4	10,2	14,9	—	33,0 2,05	8/ 18	2,7	+	—
113	VH	57 Jhr fem.	Chronische Cystopyelitis	5,9	31,3	6,3	9,1	8,4	6,9	38,0 2,24	45/ 70	8	+	gl. 7
114	NL	48 Jhr fem.	Hydronephrose	7,4	40,2	8,0	8,3	10,6	—	32,9 2,74	9/ 18	46	(+)	gl. 7
115	PF	25 Jhr fem.	Colitis ulcerosa	3,6	32,2	9,3	14,3	13,2	—	40,4 1,44	1/ 2	43	+	gl. 8

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	Tal.
116	JJ	31 Jhr mas.	Colitis ulcerosa gravis	3,2	23,7	7,0	17,6	17,2	—	34,5 40/ 1,11 80	+	g ^l
117	KJ	38 Jhr mas.	Cirrhotische Stizentb, Polyarthrits	6,5	34,5	8,2	11,1	15,1	—	31,1 24/ 2,03 47	—	g ^l
118	AA	44 Jhr fem.	Cirrhotische Spitzentb, Poly- arthritischer Schub	7,7	29,6	8,8	14,0	14,2	—	33,4 44/ 2,57 101	+	g ^l
119	IL	60 Jhr mas.	Spezifischer Spitzenprozeß	7,4	30,2	8,6	15,5	15,7	—	30,0 67/ 2,21 102	—	g ^l
120	NJ	49 Jhr mas.	Oberlappentb, Zustand nach Resektion, Empyem	5,9	32,1	7,7	11,0	9,6	5,9	33,7 8/ 1,99 10	(+)	g ^l
121	BA	28 Jhr mas.	Spondylitis Tb., Zustand nach Meningitis Tb.	6,7	31,9	8,0	10,3	12,4	—	37,4 28/ 2,50 49	—	g ^l
122	SH	18 Jhr fem.	Peritoneal Tb	7,6	35,7	8,2	11,9	10,0	—	34,2 15/ 2,6 28	—	g ^l
123	ZJ	65 Jhr mas.	Nebennieren-Tb, Addison	6,8	36,2	6,3	11,8	11,1	—	34,6 40/ 2,36 64	—	g ^l
124	RS	49 Jhr fem.	Morbus Boeck	6,8	48,1	3,8	7,6	7,3	—	33,2 15/ 2,26 34	—	g ^l
125	PA	56 Jhr mas.	Aktinomykose	7,3	29,6	9,8	10,6	15,0	—	35,0 57/ 2,56 82	—	g ^l
126	DT	59 Jhr fem.	Mesaortitis luica	8,1	41,5	4,9	7,6	11,3	—	34,8 17/ 2,82 41	—	g ^l
127	KF	61 Jhr mas.	Primär chron. Polyarthrits	7,9	34,3	6,8	12,9	15,8	—	30,2 85/ 3,38 123	—	g ^l
128	SM	52 Jhr fem.	Primär chron. Polyarthrits	6,2	35,8	8,5	11,7	13,1	—	30,9 52/ 1,91 73	—	g ^l

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	T
129	HE	56 Jhr mas.	8,1	31,0	5,5	9,3	9,5	39,9 3,23	67/ 103	7	+	g
130	PK	72 Jhr mas.	5,9	38,1	5,8	12,5	12,0	31,6 1,86	66/ 98	23	+	g
131	SF	37 Jhr fem.	7,4	34,6	5,0	9,7	14,4	36,3 2,96	28/ 48	17	+	g
132	BA	57 Jhr fem.	5,7	32,2	6,5	15,9	11,3	34,1 1,94	96/ 120	38	—	g
133	SP	60 Jhr fem.	6,5	37,8	7,2	10,4	10,2	34,4 2,24	14/ 28	29	—	g
134	SJ	60 Jhr mas.	6,1	25,0	9,8	12,8	14,8	37,6 2,29	87/ 98	24	+	g
135	WV	40 Jhr mas.	6,5	37,7	7,5	9,3	11,4	30,4 1,98	20/ 40	45	—	g
136	LG	51 Jhr fem.	7,8	37,4	5,4	9,4	11,3	36,5 2,85	95/ 105	37	+	g
137	VA	43 Jhr fem.	5,9	35,1	5,2	5,6	12,1	42,0 2,48	30/ 42	7,8	+	g
138	WG	14 Jhr mas.	6,1	32,8	10,4	13,9	10,4	32,5 1,99	95/ 110	73 (+)	—	g
139	DH	30 Jhr fem.	8,6	28,8	3,5	6,3	7,7	49,9 4,29	67/ 100	11,8	+	g
140	GT	51 Jhr fem.	6,3	34,5	7,0	11,9	12,7	34,1 2,51	51/ 78	60	—	g
141	NP	32 Jhr fem.	6,3	41,4	2,9	3,7	5,2	43,0 2,71	96/ 108	5	—	g

Fr	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel / abs	BSR	Thym.	Cadm	Tak
142	MJ 64 Jhr mas.	Periarteritis nodosa	6,3	26,6	9,9	15,4	13,9	—	34,2 2,15	71/ 100	(+)	gl
143	WH 61 Jhr fem.	Sprucesyndrom	5,6	52,5	3,4	4,6	9,0	—	30,3 1,7	6/ 14	—	gl
144	SG 57 Jhr mas.	Whipplesche Erkrankung	7,1	31,4	8,5	14,8	11,5	—	33,8 2,40	71/ 91	—	gl
145	WF 39 Jhr mas.	Glomerulonephritis nach Tonsillar- abszeß	5,3	33,6	8,6	9,6	8,6	—	39,6 2,10	36/ 60	—	gl
146	SD 48 Jhr fem.	Zustand nach Glomerulonephritis	5,9	37,6	5,1	9,4	11,9	—	36,0 2,12	14/ 23	+	gl
147	OW 42 Jhr mas.	Subchron. Glomerulonephritis	5,9	39,0	6,7	10,8	9,5	—	34,0 2,0	40/ 70	+	gl
148	RJ 51 Jhr mas.	Multiple Sklerose	6,2	31,9	8,5	14,4	12,4	—	32,8 2,05	17/ 31	—	gl
149	MK 70 Jhr fem.	Perniciöse Anämie	6,4	38,6	7,0	7,25	14,6	—	31,2 2,0	70/ 103	—	gl
150	LA 63 Jhr mas.	Aplastische Anämie	5,1	37,1	5,5	10,9	10,1	4,8	31,6 1,61	100/ 142	—	gl
151	PK 55 Jhr mas.	Hämolytische Anämie	4,4	23,7	11,4	17,5	17,6	—	34,8 1,53	110/ 124	+	gl
152	ER 60 Jhr fem.	Erw. hämolytische Anämie, Typ Loutit	6,25	35,3	7,7	5,9	9,5	5,9	35,7 2,23	—	+	gl
153	AM 30 Jhr fem.	Morbus Hodgkin	7,5	30,3	7,7	13,7	16,4	—	31,9 2,39	86/ 126	—	gl
154	WH 30 Jhr mas.	Morbus Hodgkin	6,4	44,0	5,2	8,3	12,1	—	30,4 1,95	13/ 30	—	gl

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadin.
155	HJ 71 Jhr mas.	Chron. myeloische Leukämie	6,5	38,4	7,3	9,0	15,2	— 30,1 1,95	22/ 36	56	(+)
156	JH 53 Jhr fem.	Polycythämie, Milztumor	7,6	47,4	6,2	8,6	13,2	— 24,6 1,87	1/ 1	5,3	—
157	GE 49 Jhr fem.	Polycythämia vera, Milztumor	6,2	43,2	6,0	8,7	12,0	— 30,1 1,87	—	2,1	—
158	GB 58 Jhr mas.	Autochthone Retikuloze	8,92	37,3	6,0	13,3	7,9	5,0 30,5 2,72	48/ 78	58	+
159	WM 51 Jhr fem.	Osteomyeloseklerose, Typ Vaughan	5,9	28,5	4,8	4,5	5,2	— 57,0 3,36	28/ 48	19	+
160	HM 69 Jhr fem.	Mycosis fungoides	7,0	30,5	7,5	12,0	13,7	— 36,6 2,54	45/ 82	22	+
161	VS 46 Jhr mas.	Reaktive Retikuloze, Chron. Cystopyelitis	5,8	25,3	10,1	16,7	7,9	4,1 36,9 2,08	32/ 51	27	+
162	SH 56 Jhr mas.	Reaktive Retikuloze, rezid. Cystitis	6,3	29,0	10,2	13,5	13,3	— 34,0 2,13	105/ 113	72	—
163	SK 36 Jhr fem.	Reaktive Retikuloze, Cholangitis, Virusinfekt	7,7	33,7	4,5	15,8	11,6	— 34,4 2,65	65/ 98	4,2	—
164	BL 65 Jhr mas.	Verdacht auf Pankreastumor, Hepatopathie	6,7	35,0	4,4	8,7	11,4	— 40,5 2,72	50/ 92	5,4	—
165	BK 49 Jhr mas.	Verdacht auf Lungentumor, Mitralvitium	5,5	27,2	11,3	16,7	14,5	— 30,3 1,66	82/ 108	65	+
166	KJ 46 Jhr mas.	Carcinosis der Leber und des Peritoneums	5,6	31,2	7,8	14,9	14,8	— 31,3 1,76	50/ 71	2,3	+
167	BJ 62 Jhr mas.	Intrahepatisches Gallengangscarcinom, Ascites	6,3	32,2	7,7	9,5	10,2	10,4 30,0 1,89	53/ 80	36	—

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß	Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma, rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.	
168	HL	69 Jhr mas.	Lebercarzinom	5,5	44,9	2,5	11,0	10,0	—	31,6 3,0	45/ 65	55	+
169	SJ	68 Jhr mas.	Malignes Hepatom, Lebercirrhose, Ascites	6,6	36,9	6,0	14,9	11,1	—	31,1 2,05	56/ 80	13	+
170	DO	55 Jhr fem.	Gallengangsneoplasma	4,3	30,0	12,7	10,8	10,4	—	36,1 1,55	78/ 107	65	—
171	FO	59 Jhr fem.	Leberhiluscarzinom	8,7	29,0	6,6	12,1	16,7	—	35,6 3,09	68/ 95	4,2	+
172	ME	53 Jhr mas.	Primäres Lebercarzinom, Ascites, Atroph. Lebercirrhose	6,4	26,2	6,7	11,2	8,4	6,0	41,5 2,65	64/ 92	8,0	+
173	RJ	49 Jhr mas.	Magencarcinom, Lebermetastasen, Ascites	5,9	23,8	11,3	13,9	9,6	—	41,4 2,44	19/ 28	24	(+)
174	FE	58 Jhr fem.	Ovarialtumor, Pyonephrose, Pneumonie	5,5	24,5	11,2	13,4	12,9	—	38,0 2,09	21/ 60	37	+
175	GF	67 Jhr fem.	Uteruscarzinom, Knochenmetastasen	8,5	30,2	7,8	12,8	16,8	—	32,4 2,75	15/ 32	24	+
176	LJ	54 Jhr mas.	Lymphosarkom, Hepatomegalie	7,6	37,6	4,6	7,2	6,4	5,4	38,4 2,92	28/ 68	13	—
177	LK	50 Jhr fem.	Magencarcinom, Splenomegalie	5,3	24,0	10,2	16,1	11,9	7,0	30,8 1,63	37/ 45	2,2	+
178	BO	37 Jhr mas.	Magencarcinom, Zustand nach Kala-Azar	5,5	26,8	9,3	12,8	19,1	—	32,0 1,76	45/ 78	77	—
179	PA	62 Jhr mas.	Lungencarcinom, Metastasen	5,8	38,8	4,9	12,7	13,0	—	30,6 1,77	35/ 55	64	(+)
180	LH	68 Jhr mas.	Verdacht auf Lungencarcinom	7,9	36,0	6,5	12,1	10,0	—	35,4 2,8	96/ 118	22	—

Nr.	Initial	Diagnose	Ges. Eiweiß Album.	Alpha 1	Alpha 2	Beta 1	Beta 2	Gamma rel./abs.	BSR	Thym.	Cadm.		
181	PD	53 Jhr mas.	Verdacht auf Bronchialcarzinom	7,7	42,1	5,3	9,8	11,3	—	31,5 2,43	25/ 32	69	—
182	OT	60 Jhr fem.	Grawitz, Verdacht auf Metastasen	6,4	33,8	7,4	14,8	13,9	—	30,1 1,93	100/ 106	—	—
183	FH	63 Jhr mas.	Prostatacarzinom, Metastasen, Hepatitis	5,7	35,2	10,5	11,1	11,9	—	31,3 1,79	15/ 24	36	+

LITERATURANGABEN

- Antweiler, Die quantitative Elektrophorese (1952)
 Apitz, klin. Wschr. II 1025/1058 (1940)
 Apitz, Brass, Fleischhacker, Wien Arch. inn. Med. 34/96 (1940)
 Bauer, Med. Klinik I 679 (1935)
 Bennhold, zit. bei Antweiler, Die quant. Elektrophorese (1952)
 Bennhold, klin. Wschr. 388 (1953)
 Bjorneboe, Acta Path. Scand. Koph. 20/221 (1943)
 Blasius und W. Seitz, klin. Wschr. 30/183 (1952)
 Blix, J. of Biol. Chem. 137/485 (1941)
 Bonsdorf, Fol. haemat. 59/184 (1938) Leipzig
 Bönninger, dtsch. med. Wschr. I 770 (1933)
 Brass, Frankf. Z. f. Path. 58/56 (1944)
 Braunsteiner, klin. Wschr. 722 (1954)
 Bupp und Pedrazzi, Schweiz. med. Wschr. 239 (1947)
 Citron, Med. Klinik II 808 (1921)
 Cohn, J. of Immun. 64/381 (1950)
 Cohn, E., Experientia 3/126 (1947)
 Cohn, J. of clin. Invest. 23/417 (1944)
 Cooper, Proc. Soc. exp. biol. a Med. 61/179 (1946)
 Danielsky, Wien klin. Wschr. 512 (1954)
 Deutsch, J. of Biol. Chem. 165/21 (1946)
 Doerr, Immunitätsforsch. IV Springer Verlag Wien (1949)
 Dougherty, Proc. Soc. exp. biol. a Med. 57/297 (1944)
 Edsall, Adv. Protein Chem. 3/383 (1947)
 Emmrich, Münchner med. Wschr. 481 (1956)
 Emmrich, D. Arch. f. klin. Med. 201/425 (1954)
 Emmrich, Bluteiweißbild (1957)
 Ewerbeck, klin. Wschr. 638 (1950)
 Feldner, Tuberculosearzt 6/591 (1952)
 Field, J. of Neur. N. S. 17/228 (1954)
 Fresen, Strahlenther. 1/91 (1953)
 Granzer, Naturwissensch. 39/405 (1952)
 Gutmann, Helv. med. Acta 581 (1948)
 Haas und Wilding, dtsch. Gesundheitswesen 340 (1952)
 Hartmann, Z. f. klin. Med. 147/375 (1950)

- Heilmeyer, spez. Path. Physiol. (1955)
- Heinlein, H., Erg. Hyg. 20/274 (1937)
- Heinlein, H., Z. exp. Med. 112/535 (1943)
- Herzfeld und Klinger, Biochem. Z. 83/228 (1927)
- Hewitt, Biochem. J. 32/26 (1938)
- Higgins, Amer. J. med. Sci. 220/601 (1950)
- Hoepke, Verh. dtsch. Ges. f. Path. 202 (1954)
- Imperator Minerva Med. 824 (1952)
- Kalk, Cirrhose und Narbenleber (1954)
- Karté, H., Arch. dermat. syph. Berlin 195/382 (1953)
- Kautsch, Münch. med. Wschr. 186 (1956)
- Kay, M., Brit. med. J. 1025/4895 (1954)
- Knoll, Schweiz. med. Wschr. 979 (1948)
- Koniakowsky, Ärztliche Forschung 6 1 397 (1952)
- Laudahn, klin. Wschr. 851 (1955)
- Leitner, Schweiz. med. Wschr. 74/1152 (1944)
- Lerner, Am. J. med. Sci. 214/410 (1947)
- Lerner, Kongreßzentralblatt 120 (1941)
- Ley und Ebner, dtsch. med. Wschr. 81/1922 (1956)
- Longsworth, J. clin. Invest. 24/46 (1945)
- Loveless und Cann, Science 17/105 (1953)
- Maier, C., Schweiz. med. Wschr. 983 (1948)
- Martin, W., Proc. Staff. Meet Mayo Klin. 28/545 (1953)
- Meyer, W. C., dtsch. Arch. f. klin. Med. 203/677 (1957)
- Miescher und Vorlaender, Immunpathologie und Forschung
- Morawitz, Arch. exp. Path. pharm. Leipzig 58 (1907)
- Mundt, dtsch. Arch. klin. Med. 197 (1950)
- Musger, Wien klin. Wschr. 68/21 (1956)
- Nernst, Z. Elektrochem. 3/308 (1897)
- Newell, J. Allergy 10/513 (1939)
- Nordmann, Presse med. 830 (1947)
- Olhagen, Studies on thermostable anticomplementary human sera Stockholm (1945)
- Putnam, Science Lanchester 122/275 (1955)
- Riva, Schweiz. med. Wschr. 75/376 (1945)
- Riva, Das Serumeiweißbild (1957)
- Roberts und White, J. Biol. Chem. 180/505 (1949)
- Robb-Smith, J. Path. and Bakt. 47/457 (1938)
- Rohr, Helv. med. Akta 544 (1938)
- Roulet, Verh. dtsch. Ges. f. Path. (1954)
- Sehnert, Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 61/308 (1955)
- Sézary, Presse med. 49/800 (1941)
- Siegmund, Verh. dtsch. Ges. f. Path. (1923)
- Staub, Helvet. med. Akta 14/344 (1947)
- Svejda, Vnitřní Lek. 2/961 (1956)
- Scheurlen, klin. Wschr. 198 (1955)

Schleiffarth, zit. bei Scheurlen, klin. Wschr. 198 (1955) '

Schmidt, Serologie Lfg. 18

Scholten und Jahnke, Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 58 Kongreß Wiesbaden (1952)

Schultze, Biochem. Z. 308/266 (1941)

Schwartz und Jager, Cancer Res. 2/319 (1949)

Takata, Plasma Milano 2/403 (1954)

Tiselius, Diss. Upsala 1930 Nova Acta Rey. Soc. Sci. Upsaliensis 7/4 (1930)

Uehlinger, Beitrag path. Anat. 83/719 (1930)

Vannotti, Helv. med. Acta 511 (1948)

Villar-Caso, Rev. span. Enferm. Apar. digest. 10/446 (1951)

Weerdt und Lapiere, Revue belge des médicales XI 7-9 (1939)

Wegelin, Schweiz. med. Wschr. 73/1189 (1943)

Weinrich, Münch. med. Wschr. 45/1488 (1955)

Wiese und Lohse, Blut 2 (2) 108 (1956)

Wildhack, Dtsch. med. Wschr. 921 (1957)

Wuhrmann, Schweiz. med. Wschr. 45/1090 (1949)

Wuhrmann und Jasinsky, Schweiz. med. Wschr. 661 (1953)

Wuhrmann und Leuthardt, klin. Wschr. 409 (1938)

Wuhrmann und Wunderly, Bluteiweißkörper (1952)

Wuhrmann, klin. Wschr. 28/667 (1950)

Zeldenrust, Acta haemat. Basel 7/161 (1952)

Zirkel, Z. inn. Med. 10/612 (1950)

Zöllner, klin. Wschr. 28/62 (1950)

Zöllner, klin. Wschr. 39/40/670 (1949)

LEBENS LAUF

Am 14. Oktober 1930 wurde ich als Tochter des Rektors Hans Schauer und seiner Ehefrau Magdalena Maria, geb. Greisl in München geboren. Mit sechs Jahren trat ich in die Volksschule am Dom-Pedro-Platz in München ein. Im Herbst 1941 erfolgte mein Übertritt in die Mädchen-Oberrealschule München-Mitte, Luisenstraße 7. Nach gut bestandenem Abitur begann ich 1950 mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München und legte im 5. Semester das Physikum mit gutem Erfolg ab.

In einem dreimonatigen Krankenpflagedienst und in dreimonatiger Famulatur im chemischen und im Blutlabor, sowie durch Betätigung im Pathologischen Institut und in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Nymphenburg, wie in der II. Universitäts-Frauenklinik suchte ich praktische Erfahrungen für den ärztlichen Beruf zu sammeln. Im Frühjahr 1956 legte ich an der Universität München mit gutem Erfolg das Staatsexamen ab.

Vom 1. September 1956 bis 31. August 1957 war ich als Medizinalpraktikantin in der Inneren Abteilung des Krankenhauses vom Dritten Orden tätig und vom 1. September 1957 bis 31. August 1958 in der Chirurgischen Abteilung dortselbst. Anschließend leistete ich mein Praktikum an der I. Universitäts-Frauenklinik München, Maistraße bis 1. Januar 1959 in der Ambulanz und seit diesem Zeitpunkt als Volontärassistentin auf der Septischen Abteilung in der Hoffnung, daß Beruf und Berufung für mich bald eins werden möge.

